

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPTORİNOPLASTİ AMELİYATLARINDA POSTOPERATİF
ANALJEZİ AMACIYLA İNTRAVENÖZ PARASETAMOL İLE
TRAMADOL'ÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Turhan Toğrul
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Zeynep Baysal**

**ŞANLIURFA
2008**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPTORİNOPLASTİ AMELİYATLARINDA POSTOPERATİF
ANALJEZİ AMACIYLA İNTRAVENÖZ PARASETAMOL İLE
TRAMADOL'ÜN KARŞILAŞTIRILMASI.**

**Dr. Turhan Toğrul
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Zeynep Baysal**

**ŞANLIURFA
2008**

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürece, desteğini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime, uzmanlık tezimin konusunun seçimine ve hazırlanmasına yaptıkları katkılarından dolayı hocam Doç.Dr. Mustafa CENGİZ'e, yaptığım çalışmalarda her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI ve Yrd. Doç. Dr.Cengiz MORDENİZ'e teşekkür ederim.

Ayrıca kliniğe başladığımdan bu güne kadar mesleki ve diğer konularda da bütün desteğini verip Doç Dr. Mustafa CENGİZ hocamızın ayrılmasından sonra tez danışmanlığımı yürüten Yrd.Doç. Dr. Zeynep BAYSAL'a içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına; ameliyathane çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Hale ÇAKIR, öğretim görevlisi Hakim ÇELİK ve diğer laboratuvar çalışanlarına, ayrıca çalışmayı maddi olarak destekleyen Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurulu'na teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu asistanlık sürecinde çoğu zaman üç çocukla tek başına ilgilenmek zorunda kalan fedakar ve çalışkan eşim Belgin ve hastanedeki bütün yorgunluğumu unutturan çocuklarım Merve, Yunus Emre ve Yusuf Talha'ya da teşekkür ederim.

Son olarak, varlıkları ile bana güç ve destek veren, bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen ve ihtisasım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|--------------|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2-29 |
| 2.1. AĞRININ TANIMI | 2 |
| 2.2. TARİHÇE: | 2 |
| 2.3. AĞRININ SINIFLAMASI | 3-4 |
| 2.4. DOKU HASARINA CEVAP | 4-6 |
| 2.5. STRES CEVABIN VE AKUT AĞRININ ÖNLENMESİ | 6 |
| 2.6. POSTOPERATİF AĞRI | 6-7 |
| 2.7. POSTOPERATİF AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ, AĞRI | 7-8 |
| ÖLÇÜMÜ: | |
| 2.8. AĞRI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ | 8-10 |
| 2.9. OBJEKTİF KRİTERLİ AĞRI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ. | 10-11 |
| 2.10. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR | 11-21 |
| VE DİĞER YÖNTEMLER | |
| 2.11. SEPTORİNOPLASTİ AMELİYATI | 21-22 |
| 2.12. SERBEST RADİKALLER | 22- 29 |
| 3. MATERYAL ve METOD | 30-31 |
| 4. BULGULAR | 32-44 |
| 4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER | 32 |
| 4.2. Grupların Perioperatif Dönem Sistolik Arter Basınç Sonuçları | 33 |
| 4.3. Grupların Perioperatif Dönem Diastolik Arter Basınç Sonuçları | 34 |
| 4.4. Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arter Basınç Sonuçları | 35 |
| 4.5. Grupların Perioperatif Dönem Kalp Atım Hızları | 36 |
| 4.6. Grupların Perioperatif Puls Oksimetre Değerleri | 37 |
| 4.7. Grupların Perioperatif Entidal CO ₂ Değerleri | 38 |
| 4.8. Postoperatif Sistolik Arter Basınçları | 38-39 |
| 4.9. Postoperatif Diastolik Arter Basınçları | 39 |
| 4.10. Postoperatif Ortalama Arter Basınçları | 40 |
| 4.11. Postoperatif Kalp Atım Hızları | 40-41 |
| 4.12. Postoperatif Puls Oksimetre Değerleri | 41 |

| | |
|---|-------|
| 4.13. Postoperatif VAS Skorları | 41-42 |
| 4.14. Postoperatif Analjezik İhtiyacı Değerleri | 42 |
| 4.15. Biyokimyasal Değerler | 43-44 |
| 5. TARTIŞMA | 45-50 |
| 6. SONUÇ | 51 |
| 7. KAYNAKLAR | 52-57 |

TABLO LİSTESİ

| Tablo | | Sayfa |
|--------------|---|--------------|
| I | Oksijen türevi bileşikler | 23 |
| II | Demografik veriler | 32 |
| III | Grupların Perioperatif Dönem Sistolik Arter Basınç Sonuçları | 33 |
| IV | Grupların Perioperatif Dönem Diastolik Arter Basınç Sonuçları | 34 |
| V | Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arter Basınç Sonuçları. | 35 |
| VI | Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arter Basınç Sonuçları | 36 |
| VII | Grupların Perioperatif Puls Oksimetre Değerleri | 37 |
| VIII | Grupların Perioperatif Entidal CO2 Değerleri | 38 |
| IX | Postoperatif Sistolik Arter Basınçları | 39 |
| X | Postoperatif Diastolik Arter Basınçları | 39 |
| XI | Postoperatif Ortalama Arter Basınçları | 40 |
| XII | Postoperatif Kalp Atım Hızları | 41 |
| XIII | Postoperatif Puls Oksimetre Değerleri | 41 |
| XIV | Postoperatif VAS Skorları | 42 |
| XV | Postoperatif Analjezik İhtiyacı Değerleri | 42 |
| XVI | Grup I Biyokimyasal Değerler | 42 |
| XVII | Grup II Biyokimyasal Değerler | 42 |

ŞEKİL LİSTESİ

| Şekil | | Sayfa |
|-------|-------------------------------|-------|
| 1 | Görsel Analog Skala | 10 |
| 2 | Tramadolun kimyasal yapısı | 15 |
| 3 | Parasetamolun kimyasal yapısı | 19 |
| 4 | Normal Septum Anatomisi | 21 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|--|
| ACTH | Adrenokortikotropik Hormon |
| ALT | Alanin Aminotransferaz |
| ANA | Ek Analjezik İhtiyacı |
| ASA | American Society of Anesthesiologist. |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| BK | Bradikinin |
| β | Beta |
| α | Alfa |
| CO ₂ | Karbondioksit |
| COX | Siklooksijenaz |
| DAB | Diyastolik Arter Basıncı |
| Dak | Dakika |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| DSO | Dünya Sağlık Örgütü |
| DVT | Derin Ven Trombozu |
| EKG | Elektrokardiogram |
| _{ET} CO ₂ | Entidal Karbondioksit Basıncı |
| ETS | Elektron Transport Sistemi |
| FMS | Fibromiyalji Sendromu |
| FRK | Fonksiyonel Residüel Kapasite |
| gr | Gram |
| GST | Glutatyon-S Transferazlar |
| 5-HT | Serotonin |
| HOCL | Hipoklorit |
| H ₂ O ₂ | Hidrojenperoksit |
| IASP | Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı |
| i.m | Intramusküler |
| IPPV | Aralıklı Pozitif Bıncılı Ventilasyon |
| i.v | İntravenöz |
| KAH | Kalp Atım Hızı |
| KBA | Kronik Bel Ağrısı |
| kg | Kilogram |

| | |
|----------------|-----------------------------------|
| L | Litre |
| MHS | Mekanik-ısı Nosiseptörleri |
| μ | Mikrogram |
| mg | Miligram |
| ml | Mililitre |
| NA | Nöropatik Ağrı |
| NRS | Sayısal Değerlendirme Skalaları |
| NSAII | Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar |
| OAB | Ortalama Arter Basıncı |
| OH | Hidroksil |
| OSI | Oksidatif Stres İndeksi |
| OSS | Otonom Sinir Sistemi |
| O ₂ | Oksijen |
| SAB | Sistolik Arter Basıncı |
| SOD | Süperoksit Dismutaz |
| TAK | Total Antioksidan Kapasite |
| TOS | Total Oksidatif Durum |
| VAS | Görsel Analog Skala |
| VDS | Sözel Tarih Skalaları |
| VK | Vital Kapasite |
| ZEV | Zorlu Ekspiratuar Volüm |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı tıpta ağrı konusundaki bunca gelişmeye rağmen hala hem tıbbi hem de toplumsal bir sorun olmaya devam etmektedir. Eldeki ağrı kontrol yöntemleri ile hastaların ameliyat sonrasında ağrı çekmemesi gerekirken hekimlerden ve yardımcı sağlık personelinin kaynaklanan bilgi ve ilgi eksiklikleri nedeniyle büyük bir bölümü ameliyat sonrasında ağrıdan şikayet etmektedir.

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisini doğru yönlendirebilmenin en önemli koşulu, hiç şüphesiz ağrının doğru değerlendirilmesidir. Postoperatif dönemde gelişen ağrılar cerrahi travma ile başlayıp, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sona eren akut ağrı biçimidir (1). Postoperatif ağrı geçici rahatsız edici durum olmaktan çıkıp bazan kronik ağrıya da dönüşebilmektedir. Bu yüzden cerrahiye alınacak hastalar için; hasta konforu, erken mobilizasyon ve rehabilitasyon amacıyla perioperatif dönemde etkili, güvenlik marjı geniş, minimum yan etkili ve gerektiğinde hastane dışında da kolayca uygulanabilecek bir analjezik rejimi planlanmalıdır(1).

Atipik opioid analjezik olarak bilinen tramadol; santral etkili sentetik bir analjeziktir. Nöropatik ağrı, bel ağrısı, osteoartrit bağlı ağrı ve postoperatif ağrı gibi çeşitli orta ve şiddetli akut ve kronik ağrı tiplerinde etkindir. Tramadol postoperatif ağrının kontrolünde uzun süreden beri kullanılmaktadır (2).

Parasetamol, erişkinlerde ameliyat sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisinde; etkili, güvenli ve ucuz olduğundan tüm dünyada en çok kullanılan analjezik ilaçtır. Parasetamolün etkinliği sıklıkla subterapötik dozlarda verildiği için düşük olarak tahmin edilmektedir. Genellikle tercih edilen veriliş yolu oraldır. Son yıllarda intravenöz yol popüler hale gelmiştir çünkü bu yolla kuvvetli bir opioidle elde edilen etkiye eşdeğer bir analjezik etki elde etmek mümkün olmuştur (1).

Çalışmamızda remifentanil ve isofluran bazlı genel anestezi altında elektif septorinoplasti ameliyatı geçirecek hastalarda perioperatif dönemde intravenöz olarak verilen tramadol ile parasetamolün postoperatif dönemdeki analjezik etkinlikleri, yan etki profilleri, cerrahiye karşı oluşan endokrin ve oksidatif stres cevapları ile perioperatif ve erken postoperatif dönem solunum ve hemodinamik durumlarının karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AĞRININ TANIMI:

Uluslararası ağrı araştırmaları teşkilatı (IASP)'na göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir. Buna göre ağrı bir duyum ve hoşa gitmeyen yapıda olduğundan her zaman özneldir. Bu nedenle ağrı deneyimini değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek gerekmektedir. Ağrı aslında bir kavramdır. Kişisel teorik oryantasyonun bir işlevidir.

Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur. Orjinal patoloji ortadan kalksa bile fizyolojik, anatomik ve çevresel inatçı değişiklikler varlıklarını sürdürebilirler.

Ağrının temel ögeleri nosisepsiyon-ağrının oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlar olarak sıralanabilir. Son gelişmeler ışığında ağrı, merkezi sinir sistemi içerisinde uzayan bir uyaran haline gelmektedir. Ağrıyı fizyolojik ve fizyopatolojik ya da klinik olarak ele almak mümkündür.

Fizyolojik ağrı periferde ağrılı uyaranların nosiseptörleri uyarmasıyla ve beynin bunu ağrılı ve zararlı bir uyaran olarak algılamasıyla karşımıza çıkar. Vücut inflamasyon ya da sinir tahribatında bu durumla karşı karşıya kalır. Fizyolojik ağrıda ağrı, koruyucu bir işlev görür ve potansiyel bir harabiyete karşı uyarı sistemi olarak karşımıza çıkar. Ağrı geçicidir, kolay lokalize olur. Fizyopatolojik süreçler ise daha farklı biçimde seyrederek klinik ağrıya yol açarlar. Ağrı artık fizyolojik değil patolojiktir. Periferik bir sensitizasyon meydana gelir. Ağrı uyarandan sonra bir süre daha devam eder ve haraplanmamış bölgelere de yayılır.

2.2 TARİHÇE:

Ağrının tarihi insanlık kadar eskidir. İnsanoğlu var oluşundan beri ağrı çekmektedir. Prehistorik dönemin insanı ağrıyan, yaralanan organlarını dere ya da gllerin soğuk sularına daldırır, ya da güneşte kızdırılmış taş parçalarını ağrılı bölgelerin üzerine bastırarak ağrısını dindirmeye alışlırdı.

2.3 AĞRININ SINIFLAMASI:

Ağrının sınıflaması değişik biçimlerde yapılabilir ve ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan biridir (1) . Bu sınıflamalarla ağrının daha iyi anlaşılması, değerlendirilmesi ve tedavisi kolaylaşmaktadır. Ağrıyı aşağıdaki şekillerde sınıflamak mümkündür:

2.3.1 Fizyolojik-klinik: Fizyolojik ağrı yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Ateşten ya da vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak uyarılardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte bir kaçma kurtulma reaksiyonu başlar.Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir koruma hem de uyarı sistemidir.Klinik ağrı ise olaya çok fizyopatolojik süreç katılır.

2.3.2 Süresine göre ağrı: Süresine göre ağrıyı akut ve kronik olarak sınıflayabiliriz. Ağrının tıpta ayrı bir dal, algoloji olarak gelişmesinde bu sınıflamanın büyük yararı olmuştur. Akut ağrı ani başlar ve hastanın hekime başvurması için bir uyarı işlevi görür. Ani olarak doku hasarı ile başlayıp, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur. Akut ağrıyı da kendi içinde beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayırabiliriz. Beklenen ağrı, önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Örneğin, diş çekimi, doğum ve ameliyat sonrası ağrılar gibi. Çeşitli kırık, yanık ve travmalarda görülen beklenmeyen ağrıda ise ağrı eşiği yüksek olabilir. Akut ağrının hem tıbbi hem toplumsal sonuçları vardır. Akut ağrının, özellikle postoperatif ağrının dindirilmemesi, hastanın hastanede kalış süresini uzatır, üretkenliğini azaltır ve uzun süre toplum dışı kalmasına yol açar. Travma sonrasında solunum bozuklukları, hastanın öksürememesi, kalp yükünün artması, kan basıncının yükselmesi ve hayati organların kan akımlarında bozukluklar ortaya çıkabilir. Akut ağrı anksiyetenin artması, stres hormonlarının ve katekolaminlerin artması gibi istenmeyen afektif cevaplara da yol açar.Bu cevaplar bilhassa yüksek riskli hasta gruplarında, büyük cerrahi girişimlerden sonra patolojik değişikliklere yol açabilir (1).

Akut ağrı sonrası fizyopatolojik değişiklikler şu şekilde sıralanabilir:

1. Doku hasarının olduğu ve komşu bölgelerde ağrı algılanmasında nörohumoral değişiklikler.

2. Medulla spinalis arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler.
3. Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine yol açan nöroendokrin değişiklikler.
4. Kalp atım hızı ve kan basıncında artmaya ve bölgesel kan akımında azalmaya yol açan sempatoadrenal değişiklikler.

2.4 DOKU HASARINA CEVAP:

2.4.1 Periferik Sensitizasyon. Doku hasarına organizmanın cevabı üçlü cevap olarak bilinen bir takım nörohumoral reaksiyonlar şeklindedir. Bu klasik cevap ; kan akımının artması (kızarıklık), doku ödemi (şişlik) ve nosiseptörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi) şeklinde gerçekleşir. Travma sonrası intrasellüler potasyum hücre dışına çıkar hücreden hızla bradikinin(BK) ve serotonin (5-HT) salgılanır. Çok güçlü bir aljezik madde olan bradikinin C lifi mekanik-ısı nosiseptörlerini (MHS) aktive eder. İntradermal ve intraarteryel bradikinin injeksiyonu şiddetli ağrıya yol açar. Serotonin ise aljezik oluşunun yanı sıra özellikle deride kızarıklık ve ödem oluşmasından sorumludur. Hiperaljezi, ağırlı uyarının yol açtığı ağrının daha şiddetli olarak duyulmasıyla karakterize bir durumdur. İnflamatuvar olaylarda, cerrahi insizyonda, yanıklarda hiperaljezi ortaya çıkar.

2.4.2 Nöroendokrin Cevaplar: Yaygın doku hasarından sonra nörojenik uyarılar hem hipotalamusu hem de hedef skretuar organları etkileyerek nöroendokrin cevaplarda önemli değişikliklere yol açar. Hasara stres cevap olarak adlandırılan bu değişiklikler katabolik hormonların (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler) sekresyonunda artma; anabolik hormonların (insülin, testosteron) sekresyonunda ise azalmayla karakterizedir. Cerrahi sonrası stres cevap sonucu protein kaybı nedeniyle kaslarda zayıflama ve immunoglobulin sentezinde azalma nedeniyle fagositoz azalması sonucu enfeksiyona dirençte azalma olur.

Hipotalamusun preoptik bölgesindeki nöronlar aktivasyon sonrası proopiomelanokortin salgılamakta, bu da hipofizden ACTH, beta endorfin ve diğer hormonların salgılanmasına neden olmaktadır. ACTH'ın sürekli salgılanması adrenokortikal stres cevaba neden olarak kortikosteroid ve mineralokortikoidlerin serbestleşmesine yol açar (2).

Postoperatif dönemde sıklıkla belirgin hiperglisemi ve plazma kortizolünde artış gözlenir ve bu artış postoperatif 24 saatten uzun sürebilir. Cerrahi insizyon sonrası plazma

beta endorfini normalin üç misline kadar artmakta ve bu düzeyini postoperatif dönemde de sürdürmektedir. Beta endorfinin; immunosupresyona, kompleman salgılanmasına, periferik vasküler dirençte değişikliklere ve şokun başlamasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Opioid kökenli anestezikler ve postoperatif verilen opioidler beta endorfin salgılanmasını önlemektedir.

2.4.3 Sempatoadrenal Cevaplar: Sempatik sistem cevapları organizmayı tehlikeli durumlara karşı korumayı amaçlar. Sempatik sistem cevapları uzun sürerse rejyonel kan akımında değişiklikler, hedef organ fonksiyonlarında azalma, renin-angiotensin sistemi aktivasyonu ve refleks efferent hiperaktivite gibi patolojik değişiklikler oluşur.

Cerrahi travma sonrası plazma adrenalini ve noradrenalini hemen yükselir. Sempatik cevap sonucu hipertansiyon, kardiyak atım hacmi artışına bağlı olarak miyokard oksijen tüketiminde artma, mikrosirkülasyonda azalma ve koagülasyonda hızlanma meydana gelir.

2.4.4 Hedef Organlarda Etkiler:

Kalp: Anestezik tekniklerin gelişmesiyle intraoperatif hemodinamik stabilitenin sağlanmasına rağmen postoperatif dönemde miyokard infarktı, kardiyak yetersizlik ve aritmiler sonucu kardiyak disfonksiyon en sık rastlanan ölümlü nedendir. Postoperatif miyokard iskemisinde hipotermi, anemi, anksiyete ve yeterli analjezinin sağlanmaması gibi faktörler önemli rol oynar. Miyokard oksijen sunusu, ağrı nedeniyle hipoventilasyon sonucu gelişen atelektazilere ve stres cevabının neden olduğu hipervolemi sonucu gelişen akciğer ödemeine bağlı olarak azalabilir. Miyokard oksijen sunusundaki azalma antianjinal tedaviye cevap vermeyebilir.

Pulmoner Fonksiyonlar: Akut ağrı nedeniyle pulmoner fonksiyonlar önemli ölçüde etkilenir. Üst abdominal cerrahi sonrası postoperatif dönemde solunum sayısı artmakta, vital kapasite(VK), zorlu ekspiratuar volüm (ZEV1), ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) azalmaktadır. Cerrahi insizyon sonrası akut ağrı nedeniyle hiperaljezi, göğüs duvarı kaslarının refleks spazmı ve göğüs duvarı kompliansında azalma gelişir. Bu bulgular postoperatif pulmoner fonksiyon bozukluğunun büyük oranda yetersiz ağrı tedavisine bağlı olduğunu göstermektedir.

Vasküler Sistem: Postoperatif yetersiz ağrı tedavisi derin ven trombozunun (DVT) gelişmesine uygun bir ortam hazırlar. Stres cevap sonrası salgılanan katekolaminler ve anjiyotensin, trombosit-fibrinojen aktivasyonu sonucu hiperkoagülopatiyeye neden olur. Şiddetli akut ağrı ayrıca hastanın hareket etmesini engelleyerek venöz dönüşte azalmaya yol açar.

Hasar Bölgesi: Akut ağrı nedeniyle, hasarlı bölge ve çevresindeki humoral, anatomik ve nörolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Akut ağrının sürekli ve ilerleyici olması nöral kompresyon, gerilme, infeksiyon, hematoma ve tümöre bağlı olarak nosiseptörlerin sürekli uyarılmasına bağlıdır.

2.5 STRES CEVABIN VE AKUT AĞRININ ÖNLENMESİ:

Seksen yıl önce travma öncesi ağrı iletiminin bloke edilmesiyle postoperatif mortalitenin azaltılabileceği ileri sürülmüştür (3). Günümüzde bu hipotez hayvan deneyleri ve preoperatif lokal anestezik blokajıyla postoperatif analjezik gereksiniminin azalmasıyla doğrulanmıştır.

2.6 POSTOPERATİF AĞRI:

Postoperatif ağrı tıpta ağrı konusundaki bu gelişmeye rağmen hala hem tıbbi hem de toplumsal bir sorun olmaya devam etmektedir. Eldeki ağrı kontrol yöntemleri ile hiçbir hastanın ameliyat sonrasında ağrı çekmemesi gerekir. Buna karşın hem hekimlerden hem de diğer sağlık personelinin kaynaklanan bilgi ve ilgi eksiklikleri nedeniyle hastaların neredeyse tümüne yakın bir bölümü ameliyat sonrasında ağrı çekmektedir. Ameliyat sonrası ağrılar cerrahi travma ile başlayıp, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sona eren bir akut ağrı biçimidir. Postoperatif ağrı çeşitli etkenler rol oynar. Bunlar:

- Ameliyat yeri, süresi, özeliği, insizyon tipi, intraoperatif travmanın derecesi;
- Hastanın ameliyata fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanması,
- Ameliyatla ilgili ciddi komplikasyonlar;
- Anestezi uygulamaları;
- Ameliyat sonrası bakımın niteliği ve kalitesi;
- Hastada ameliyat öncesi görülen ölüm korkusu,
- Fiziksel güçsüzlük korkusu;
- Cerrahi korkusu;
- Ağrı korkusu;

—Hastane korkusu gibi önemli etkenlerdir.

Hastanın ameliyat öncesinde hazırlanması, ameliyat ve anestezinin ayrıntılı olarak anlatılması, ameliyat sonrası uygulanacak ağrı kontrol yöntemi hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi gerekir. Her hastanın ağrıya yanıtı farklıdır. Kişilik yapısı, geçmişteki deneyimleri ağrıya karşı yanıtta önemli rol oynar. Bu nedenle her hastanın ayrı ayrı ele alınması ve değerlendirilmesi gerekir. Ameliyatın yeri ağrının şiddetini etkiler; ör.toraks ve üst batin ameliyatları, ekstremiteler ameliyatlarından daha ağırdır.

2.6.1 Kronik Ağrı: Kronik ağrı ağrının akut olmadığı anlamına gelir. İyi bir tedaviye, hatta zaman zaman olağan dışı tedavilere rağmen süren ağrıyı belirtir. Kronik ağrı, altında yatan fizyopatolojik mekanizmaların tanınmaya başladığı Fibromiyalji Sendromu (FMS) veya Nöropatik Ağrı (NA) gelişebileceği gibi, bu mekanizmaların bulunmadığı kronik bel ağrısı (KBA)'nda ortaya çıkabilir. Kronik ağrı oluşumunda; santral sensitizasyon, desandan inhibitör kontrolün inhibisyonu veya azalması, otonom sinir sistemi (OSS) değişiklikleri, nörotransmitterlerdeki değişiklikler, stres sistemi ve stres cevabındaki değişiklikleri rol oynayabilir. Bilişsel-davranışsal değişkenler ağrının devamında çok önemlidir. Kronik ağrıda tedavi her zaman çok yönlü olmalı , uzun sürmeli ve gerçek hedeflere yönelmelidir (4).

2.7 POSTOPERATİF AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ, AĞRI ÖLÇÜMÜ:

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu, hiç şüphesiz ağrının doğru değerlendirilmesidir. Temelde çok subjektif kriterler taşıyan ağrı kavramını objektif olarak değerlendirmek oldukça güçtür. Ayrıca ağrı değerlendirilmesinde güçlük sadece aynı hasta için değil, başka hastaların farklı deneyimleri, cins, yaş, etnik geçmiş nedeniyle farklı değerlendirmelere varılmasına neden olur.(5)

Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç, doğru tedaviye ulaşmaktır. Bu değerlendirme sırasında hastanın kendisine özgü subjektif bir his değerlendirilmektedir. Bu nedenle ağrı değerlendirilmesi, bu hissi yaşayan hastanın kendisinden alınan bilgilere göre yapılmalıdır. Sağlıklı bir değerlendirmenin ilk koşulu, hekimin hasta ile sıkı bir diyaloga girmesidir. Hastanın kendisinin dinlendiği ve yakınmasının dikkate alındığını hissetmesi gerekir. Hekimin postoperatif ağrıyı değerlendirebilmesi için, preoperatif dönemde hasta

ile konuşup genel ağrı anamnezi alması gerekir. Ağrı değerlendirilmesi sık aralarla yapılması gerekir. Böylece yapılan analjezik tedavinin etkinliği ve olası yan etkileri daha çabuk belirlenmiş olur.

İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir:

1-Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalıdır.

2-Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalıdır.

3-Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmelidir.

4-Ağrı şiddetindeki beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu uygulayan hekim tarafından muayene edilmelidir.

5-Kötü ya da yüksek ağrı skorları risk olarak ele alınmalı ve ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir. (5)

Hastanın anksiyetesi hastaneye gelişle artar. Hastada; hastane, ölüm, anestezi, ağrı duyma, sakat kalma korkularından biri veya bir kaç bulunabilir. Ameliyatla ilgili bilginin tipi ve derecesi, kültürel, sosyo ekonomik faktörler, ailesel ve kişisel faktörler ve bunların dışında, cerrahinin süresi postoperatif ağrıyı artırmaktadır.

Postoperatif ağrıda en kolay değerlendirme yolu hastaya ağrısının olup olmadığını sormaktır. İletişim kurulan hastalarda hastaların ağrı şiddetlerini değerlendirmek kolaydır. Bu nedenle ağrı şiddet düzeyini ifade edebilmek için sıralanmış sayı, kelime ya da işaretlerden yararlanılır.(5)

2.8 AĞRI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ:

2.8.1 Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri: Doğrudan ağrıyı ölçmeye yönelik olup, olgu kendisi değerlendirme yapar.

2.8.1.1 Sözel Tarif Skalaları (Verbal Descriptor Scales-VDS):

Kategori Skalaları: Hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır. Ağrı şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır.

Sözel Değerlendirme Skalaları: Hem hastanın ağrısının tanımında kullanılabilen hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir.Kolay uygulanır, skorlaması basittir.Ancak ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır.

2.8.1.2 Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale; NRS): Ağrının şiddetini değerlendirmeye yönelik bu program, hastanın ağrısını sayılar ile

açıklamasını sağlar. Sayısal skalalar ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımını kolaylaştırmasını, skorlama ve kayıta kolaylığı sağladıkları için daha çok benimsenmektedir.

Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS) : Hem ağrı şiddetini, hem de ağrının geçmesini ölçmek için kullanılabilir. Özellikle, tedaviye yanıtları belirlemede kullanışlıdır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; “Ağrı Yok” ile başlayıp “Dayanılmaz Ağrı” ile biten bir cetveldir (Şekil 1). Bu cetvel sadece iki ucu yazılı olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, cetvel üzerine konulmuş tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak vertikal hat tercih edilmektedir. VAS cetvelini kullanmadan önce hastaya detaylı olarak açıklamak gereklidir. Hastanın ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir.

Visual Analog Skala ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, diğer yöntemler ile yapılan karşılıklı değerlendirmeler sonucunda uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır. 5 yaş üzerindeki hastalar, bu yöntemi kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir olarak tanımlamışlardır. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gözlenir. Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür. Ölçüm yeniden yapılabilir. Hastanın yorgun, işbirliği yapamaz olması veya VAS cetvelini yeterince anlamamış olması VAS’ın yeterli olmasını engelleyebilir. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanlar çok önem taşıdığı için düzenli aralıklarla uygulama gerekir. Her seferinde aynı cetveli kullanmak hastanın önceki ağrı şiddetini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde etkileyici rol oynayabilir. VAS çocuklarda yaşlılara göre daha güvenilir bir ağrı değerlendirme ölçütüdür. Hasta tarafından VAS ile yapılan değerlendirmelerde aynı anda sayısal olarak değerlendirilebilmesi amacı ile VAS cetvelinin bir tarafı “Ağrı Yok” ya da “Ağrı tümüyle geçti” ibaresi yer alırken sağ ucunda ise “Dayanılmaz Ağrı” ya da “Ağrıda hiç azalma yok” ibaresi yer aldığı eşit aralıklarla ayrılmış cetvel olarak işlev görür. Bu ölçeğin üzerinde hareket edebilen kursor ile hasta ölçeğin bir tarafındaki ağrı şiddetini işaret ederken, kursorün arkasındaki kısmı ölçeğin cetveli üzerindeki sayısal değeri göstermektedir (5).



Şekil 1 Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS)

Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Chromatic Continuous Scale-ACCS): VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan şerit vardır. VAS ile karşılaştırıldığında sonuçlarda benzerlik saptanmıştır.

Yüz İfadesi Sklası (Face Scale-FS): Bu skala VAS cetvelinin kullanılmadığı, lisan ve mental kapasite yetersizliklerinde ve daha çok çocuklarda kullanımı uygundur.

Dermatomal Ağrı Çizimi: Basit kullanımı kolay bir yöntemdir. Ağrı patolojilerinin kesin saptanmasında ve tedavi amaçlı girişimlerin gerekliliği konusunda yol gösterici olabilir.

2.9 OBJEKTİF KRİTERLİ AĞRI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.

Objektif değerlendirme yöntemleri; daha inandırıcı sonuçlar vermesi yanında konuşması yetersiz mental yetersizliği olan yetişkinler, çocuklar ve hayvanlarda kullanılabilir. kullanılabilmektedir.

2.9.1 Davranışsal Ölçümler: İnsanlarda ve hayvanlarda ağrı, bilinen klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Bunlar yüzün ekşitilmesi, ses çıkartılması, hareketsizleşme, yalama, sürtünme gibi. Ağrıların, davranışsal yansımalarını saptamak için deneysel uyarılar ile araştırmalar yapılmakta, ağrılı uyarılar ile araştırmalar yapılmakta, ağrılı uyarılar ile oluşan yüz ifadeleri değerlendirilmektedir.

2.9.2 Fizyolojik Ölçümler: Afferent ağrı iletiminin mekanizması ve senkron uyarı ile birlikte kortikal aktivite hakkında bilgi sağlanamamasına karşın, fizyolojik ağrı ölçümleri çok denenmiştir. Kalp hızı, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağrılı uyarılar ile uyum gösterirler. Ağrılı uyarılar fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilerler. Solunumsal değişiklikleri bu duruma örnek gösterebiliriz.

2.9.3 Nörofarmakolojik Yöntemler: Bunlar plazma endorfin düzeyi (ağrı ile plazma endorfin düzeyi arasında zıt bağlantı vardır) ve cilt ısısında değişmezdir.

2.9.4 Biyokimyasal Ölçümler: Akut ağrı, anksiyete, otonomik ve hormonal karışıklıkların bir arada oluşmasına, adrenalin, noradrenalin, ve serotonin düzeylerinde artışa neden olur. Plazma kortizol ve antidiüretik hormon yükselişi de söz kousudur. Ağrı, beyin ve BOS'ta endojen opioidlerin düzeyinin değişmesine neden olur.

2.9.5 Elektroensefalografik Değerlendirme: Ağrı giderilmesinin ölçümünde ağrı değerlendirme yöntemlerindedir. Bu değerlendirme yönteminde, değişken olarak önceki visit esas alınmaktadır. Ağrı giderilmesinin ölçülmesi yöntemi, ağrı tedavisi yöntemlerinin kıyaslanmasında kullanılabilir.(5)

2.10 POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE DİĞER YÖNTEMLER

Postoperatif analjezi içim sürekli yeni ilaç ve teknikler geliştirilmesine rağmen birçok cerrahi hasta hala postoperatif dönemde orta veya şiddetli ağrıdan şikayet etmektedir. Postoperatif ağrı sadece geçici rahatsız edici bir durum değil bazan kronik ağrıya da dönüşebilmektedir. Ayrıca bunlara ilaveten uygun ve etkin bir postoperatif ağrı kontrolü hastanın operasyondan sonra hastaneden konforlu ve güvenli bir şekilde taburcu olmasının da çok önemli bir parametresidir. Bu yüzden cerrahiye alınacak hastalar için; hasta konforu, erken mobilizasyon ve rehabilitasyon amacıyla perioperatif dönemde etkili, güvenlik marjı geniş, minimum yan etkili ve gerektiğinde hastane dışında da kolayca uygulanabilecek bir analjezik rejimi planlanmalıdır.(6)

2.10.1 Analjezik Kullanım İlkeleri :

Analjezikler, akut ve kronik ağrı sendromlarında, ağrının semptomatik kontrolünü sağlamak amacı ile kullanılan ilaç grubudur. Analjeziklerin kullanım tarihi çok eskilere dayanmaktadır. Opium 5000 yıldan beri, salisilik asit de 100 yıldan beri ağrı kesici olarak bilinmektedirler ve bu amaç için uzun seneler kullanılmışlardır. Son 20–30 yıldır nörofizyoloji ve nörofarmakolojideki gelişmeler sayesinde ağrı biliminin gelişmesi ile kronik ağrının zararları anlaşıldıkça, analjeziklerin önemi ortaya çıkmıştır.

Analjezikler ile semptomatik ağrı tedavisinde hedef, istirahatte ağrısızlık, ağrı ile bölünmeyen gece uykusu, ayakta ve harekette ağrısızlıktır. Bir başka deyişle hedef, yan etkileri dikkate alarak, günlük yaşam kalitesini arttıracak şekilde ağrısızlığı sağlamaktır.(1) Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği, analjezi kullanım ilkeleri aşağıda belirtilmiştir:

1-Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır.

- 2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.
- 3-Analjezik kullanımında öncelikle oral yol tercih edilmelidir.
- 4-Analjezik dozu kişiye özgü olarak belirlenmelidir.
- 5- Analjezikler düzenli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan alınmalıdır.
- 6-Yan etki profili ve tedavisi yapılmalıdır,
- 7-Adjuvan ilaç kullanılmalıdır.
- 8- Hasta ve hasta yakınının gereksiz korkuları giderilmelidir. (1)

2.10.2 Opioidler

Opioidler akut ağrısı olan hastalarda tedavi amacı ile en sık kullanılan ajanlardır. Bu ajanların yaygın kullanımının nedeni, ülkelerin çoğunda kolayca elde edilebilmeleri, ucuz olmaları ve uygun şekilde kullanıldığında etkili ağrı tedavisi sağlamalarıdır.

Opioidler, dokunma, proprioepsiyon ve şuur kaybı olmadan analjezi sağlarlar. İdeal postoperatif ağrı tedavisinin belirlenmesi ve uygulanmasında bu ajanların etki mekanizmalarının, yan etkilerinin ve ajanlar arasındaki farklılıkların bilinmesi gerekir.

2.10.3 Opioid Ajanlar ve Yapısal Özellikleri

Bu gruptaki ajanların hepsi karmaşık kimyasal bileşiklerdir; bir kısmı doğal olarak oluşur, bir bölümü ise sentetik olarak hazırlanır. Opioidlerin ana morfin molekülü polisiklik bir sistemdir ve fenantren üç halka sisteminden oluşur (ABC halkaları ve morfin sistemini oluşturan piperidin D halkası) (5). Morfin molekülündeki yapısal değişiklikler kan-beyin bariyerinden penetrasyonu, etki gücünü, yıkımını, oral biyo-yararlanımı ve agonist / antagonist aktiviteyi etkiler.

Opioidlerin fiziki özellikleri farmakolojik aktiviteleri açısından büyük önem taşır. Ajanların reseptörlere difüzyonla ulaşması; lipide çözünürlükleri, molekülün non- iyonize ve serbest formlarının konsantrasyon farkı ile orantılıdır. Ajan ne kadar fazla lipofilikse plazma proteinleri gibi büyük moleküllere bağlanma oranı da artacaktır. Günümüzde kullanılan opioidlerden morfin dışında hepsi lipofilik ve non-iyonize formdadırlar.

2.10.4 Opioidlerin Etki Mekanizması

Opioidlerin insan vücudundaki hemen hemen her organ ve fonksiyon üzerinde bir bölümü yararlı, diğer bölümü ise istenmeyen birçok etkileri vardır. En önemli hedefler santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdir, fakat kardiyovasküler, pulmoner, genitoüriner ve immün sistemler de direkt olarak etkilenir. Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opioid peptidlerden

meydana gelir. Opioid reseptörleri agonist bir ajan bağlandığında ortaya çıkan farmakolojik etkilere dayanılarak gruplanmıştır. Beş farklı opioid reseptörü (mü, kappa, delta, sigma ve epsilon) saptanmıştır, fonksiyonları ve ilaç afiniteleri açısından farklılık gösterirler. Spinal opioid reseptörlerin % 70' ini mü reseptörleri oluşturur ve supraspinal analjezi, solunm depresyon, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Kappa reseptörleri spinal analjezi, miyozis, disfori ve sedasyondan sorumludur. Delta reseptörlerinin spinal analjezide rollerinin olduğu düşünülmektedir. Sigma reseptörleri disfori, halusinasyon, solunum merkezi ve vazomotor merkezde uyarıya aracıdır. Epsilon reseptörleri ise araştırılmakta olan yeni opioid reseptörleridir.

Opioidlerde non-steroidal anti-inflamatuvar ajanlardan farklı olarak tavan etki bulunmaz doza bağlı etkilidirler ve ağrı şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun doz artırılarak ağrıyı kontrol etmek mümkündür. Doz artırımında yan etkilerin de artması bu yaklaşımda dikkat edilmesi gereken durumdur. Opioidler beyindeki etkilerini hem direkt hem de spinal korda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu ile gösterirler. Doza bağlı olarak periferden santral sinir sistemine gelen nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Opioidlerin epidural veya intratekal uygulanması, dorsal boynuzun yüzeyel katlarında bulunan nosiseptif liflerdeki presinaptik olarak yerleşik opioid reseptörlerin uyarılması ile etkili analjezi sağlamaktadır.

2.10.5 Opioidlerin Klinik Farmakolojik ve Farmakodinamik Özellikleri

Intravenöz uygulama veya vasküler sistem içine absorpsiyonu takiben opioidin (özellikle santral sinir sistemine) ve farmakolojik etkilerini oluşturabilmek için reseptörlere ulaşması gerekir. Santral sistemine hızlı ulaşması için opioidin plazmada yüksek oranda diffüze olabilen kısmının bulunması ve lipid çözünürlüğünün de fazla olması gerekir. Ancak genel manada, opioid tedavisi hasta yanıtına dayanılarak kişiselleştirilmesi gerekir.

2.10.6 Farmakokinetik Özellikleri Etkileyen Faktörler

Yaş; nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber çok genç ve çok yaşlı hastalar opioid etkilerine karşı artmış duyarlılık gösterirler. Obezite; ile bazı opioidlerin dağılım hacmi artar alfentanil gibi bazılarının ise obeziteyle eliminasyon yarı ömürleri uzar. Plazma proteinleri; opioidler albümin ve alfa-I asit glikoprotein başta olmak üzere çeşitli plazma proteinlerine bağlanırlar. Opioidlerin etki gösterecekleri ulaşabilen kısmı serbest fraksiyonlarıdır ve plazma protein seviyesi düşük olan hastalarda serbest fraksiyonun artmış olması nedeniyle opioid ajanlara duyarlılıkta da artış ortaya çıkar.

Karaciğer hastalığı; karaciğerin metabolik hızının azalması ilaç etkisinde uzamaya neden olur. Böbrek hastalığı; böbrekler opioid metabolitlerinin eliminasyonunda önemli rol oynarlar ve yetmezlik durumunda birikim ortaya çıkar.

2.10.7 Opioidlerin Uygulama Yolları

İntravenöz yol, intramüsküler ve oral yolla karşılaştırıldığında en hızlı etki ve en kısa etki süresini sağlar. Bu yolla oral uygulama ile oluşabilen ilk geçiş eliminasyonu da ortadan kalkmış olur. İntramüsküler ve subkütan yollar da sıklıkla kullanılır. Erken postoperatif dönemde, morfinin intramüsküler takiben sistemik emilim miktarı değişkendir. Epidural ve intratekal yollarla sistemik uygulama için gereken dozlardan çok daha düşük dozda, daha uzun etki süresi sağlanabilir. Oral yolla uygulanan opioidlerin etki başlaması ve maksimum etkiye ulaşma süresi daha geçtir, etki süresi de intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında daha uzundur.

2.10.8 Opioidlerin Terapötik Etkileri

Postoperatif dönemde opioidlerin istenilen esas etkisi analjezidir. Doz istenilen analjezi seviyesine ulaşılacak şekilde ayarlanmalı ve idame ettirilmelidir. İdeal opioidin etkisi hızlı başlamalı, analjezik etkinliği yeterli olmalı, orta etki süreli ve az yan etkili olmalıdır. İstenilen diğer etkiler arasında ise sedasyon, anksiyoliz, öksürük süpresyonu ve dispne rahatlatma sayılabilir. Opioidlerin kardiyovasküler etkileri arasında minimal kardiyak depresyon oluşturan vagal tonus artışı ile kalp hızında azalma sayılabilir. Meperidin ise burada bir istisnadır çünkü kalp hızını artırıcı etkilidir. Opioidlerin yararlı endokrin etkileri bulunmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan katabolik yanıtı baskırlar. Hipoventilasyonun olmadığı durumlarda opioidler serebral kan akımı ve intrakranial basıncı düşürme eğilimindedirler.(5)

2.10.9 Opioidlerin Yan Etkileri

Solunum Depresyonu ; Opioidler özellikle mü reseptör agonistidirler fakat kappa ve sigma reseptörlerin uyarılması ile pons ve bulbustaki solunum merkezleri üzerinde direkt etkileri vardır. Hem solunum sayısı hem de tidal volüm azalır sonuçta dakika volümü de azalır. Esas etkileri solunum merkezinin karbondioksit basıncına yanıtının baskılanmasıdır. Opioid dozu yeterli ağrı tedavisi oluşturacak şekilde titre edildiğinde solunum depresyonu görülme olasılığı azalır, ancak gereksiz olarak yüksek doz ya da fazla sık doz uygulandığında ortaya çıkabilir.

Bulantı-kusma; Opioidlerin sık rastlanan ve tolere edilmesi zor yan etkilerindedir. Opioidler kemoreseptör trigger zonu direkt uyararak kusmaya sebep olur. Bulantı ve kusma uygun tedavi ile ortadan kaldırılabılır.

Rijidite; İntravenöz yolla hızlı uygulanan opioidler, göğüs duvarı kompliansında azalma ile başlayan ve nefes alamamaya kadar ilerleyebilen rijiditeye neden olabilirler.

Konvulsiyonlar; Bazı opioidler çeşitli şekillerde konvulsiyonlara neden olabilirler. Ancak bunu analjezik dozlarının çok üzerindeki dozlarda yaparlar.

Kaşıntı; Opioid kaynaklı kaşıntı intraspinal opioidlerle en sık ortaya çıkar ve yüz, üst gövde ile sınırlıdır.

Gastrointestinal motilitede azalma; Opioidlerin gastrointestinal motilite üzerinde genel olarak depresan etkileri vardır. Mide boşalması gecikip konstipasyon gelişir. Oddi sfinkterinde spazm oluştururlar.

İdrar retansiyonu; Opioidler üreterlerde tonus ve kontraksiyon amplitüdünü artırır .

Uterus tonusu üzerine etkileri; Opioidlerin terapötik dozları uterus kontraksiyonlarını azaltarak uzamış eyleme neden olabilirler.

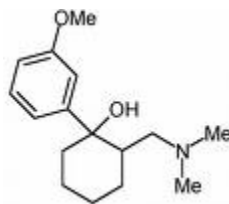
2.10.10 Opioidlere Karşı Tolerans ve Bağımlılık

Tolerans; Kronik opioid tedavisine karşı oluşan normal farmakolojik yanıtıdır. Toleransın en erken bulgusu nosiseptif uyarı şiddeti değişmeden hastanın analjezi süresi ve /veya derecesinin azaldığından şikayet etmesidir. Opioidler arasında tam bir çapraz tolerans yoktur.

Fiziksel bağımlılık; Bu etki de kronik opioid kullanımında ajanın farmakolojik etkilerine karşı oluşan fizyolojik bir yanıtıdır.

2.10.11 Tramadol

Tramadol hidroklorid (1RS,2RS)-2-(dimetilamino) meti-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCL, santral etkili, sentetik bir analjeziktir. (Şekil 2)



Şekil 2 Tramadol'ün kimyasal yapısı

Atipik opioid analjezik olarak bilinir. Tramadol santral etkili sentetik bir analjeziktir. Her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır. (+) Tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol opioid agonist etkiye sahiptir. (+) Tramadol aynı zamanda serotoninin presinaptik salınımını artırıp, geri alınımının inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalinin geri alınım inhibisyonuna yol açmaktadır. Böylece tramadol opioid ve monaminerjik mekanizmaların her ikisi ile birlikte ağrı iletiminin inhibisyonunu artırır. Enantiomerlerin tamamlayıcı ve sinerjistik etkileri rasemik tramadolün analjezik etkinliğini ve tolerabilitesini artırmaktadır. Oral uygulama sonrası biyoyararlanımının yüksek olması, yeni yavaş salınımlı preparatların etkin ağrı kontrolü sağlamasını mümkün kılmıştır. Önerilen maksimum günlük dozu 400 mg'dır. Plazma proteinine bağlanması düşük, doku dağılımı yüksektir. Eliminasyonu esas olarak karaciğer kısmen de böbrek yolu ile olur. Nöropatik ağrı, bel ağrısı, osteoartrite bağlı ağrı ve postoperatif ağrı gibi çeşitli orta ve şiddetli akut ve kronik ağrı tiplerinde etkindir. Tramadolün en sık yan etkileri bulantı-kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon ve sersemliktir. Farmakolojik özellikleri ile diğer opioidlerden farklı olarak bağımlılık, solunum depresyonu ve hemodinamik yan etkilerinin daha az olması ile tramadol, özellikle gastrointestinal ve renal problemi olan hastalarda non-steroid antit inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) emniyetli bir seçenektir (7).

2.10.12 Akut Ağrı ve Tramadol

Postoperatif Ağrıda Kullanımı: Tramadol postoperatif ağrının kontrolünde uzun süreden beri kullanılmaktadır. Önceleri postoperatif dönemde 24 saatlik zaman diliminde devamlı i.v. infüzyon yöntemi ile uygulanmıştır. Tramadolün yan etki emniyeti sunması, bu yöntemle güçlü opioidlere göre monitorizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada bile uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanımının nedeni olmuştur. Özellikle abdominal girişimlerde metamizol ile kombinasyonu uzun yıllardan beri kullanılmaktadır.

Genel olarak postoperatif dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği birçok çalışmada belirtilmiştir. Bulantı- kusma gibi vital olmayan yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda yüksek oranda saptanan bu yan etkiler (bulantı %30-33, kusma %10-15) son yıllardaki çalışmalarda daha düşük (%19) bulunmuştur. Bu sonuç

tramadolün yükleme dozunun anestezi bitiminden önce intraoperatif dönemde uygulanmasının bulantı kusma ihtimalini azalttığı yönünde yorumlanmıştır.

Tramadol, metamizol ve parasetamol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada en etkili analjeziyi sağlamakla beraber bulantı, kusma, baş ağrısı, sersemlik ve sedasyon gibi istenmeyen yan etkilere metamizol ve parasetamolden daha fazla sebep olmuştur (7).

2.10.13 Non-Steroid Ant-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ, Antipiretikler, Non-Opioid Analjezikler)

Morfin ve benzeri ilaçlar opioidler olarak bilindiğinden bu grup ilaçlar nonopioid analjezikler şeklinde yer aldığı gibi değişik düzeylerde antipiretik, antitinflamatuvar ve analjezik özelliklerinden dolayı antipiretikler veya aspirine benzer ilaçlar olarak da adlandırılmaktadırlar. Kortikosteroidlerden ayırmak için NSAİİ bağılığı altında da yer almaktadır. Günümüzde üç prototip antipiretik, non-steroid anti-inflamatuar analjezik ilaç geliştirilmiştir.

- 1.Asetanilid (asetaminofen, parasetamol, fenasetin)
- 2.Antipirin (fenazon, propifenazon)
- 3.Salisilik asit (aspirin).

Etkileri genellikle prostoglandin inhibisyonuna dayandırılmaktadır(8). Ancak, salisilik asit ve parasetamol prostaglandin yapımını, inflamasyona uğramış dokularda inhibe etmemekte ama analjezik etki göstermektedirler(9).

Asidik NSAİİ'lar hem antit-inflamatuar hem de analjezik etki gösterirken, non-asidik olanlar sadece analjezik etki göstermektedirler(10). NSAİİ'lar analjezik etkilerini hem lokal hem de santral düzeyde göstermektedirler. Aspirin yüksek dozlarda (>3g/gün) sadece ateş ve ağrıyı geçirmez inflamasyonu da engeller.

2.10.14 Postoperatif Analjezide NSAİİ'ların Uygulama Yöntemleri

Opiodlerin çeşitli istenmeyen etkileri olabileceğinden alternatif veya ek tedavi seçeneği olarak NSAİİ'lar gündeme gelmektedir. Burada da parenteral uygulanabilen ilaçlar sınırlı olduğundan hastaya göre ilacı, dozu ve veriliş şeklini belirlemede dikkatli olmak gerekmektedir.

Oral Uygulama: Gastrointestinal fonksiyonda gecikme ve ilacın bağırsaklardan emilmemesi nedeniyle postoperatif erken dönemde oral uygulamaya başlanmaz.

Rektal Uygulama: Karaciğerden ilk geçiş metabolizması rektal yolda atlandığından indometasin, diklofenak ve naproksen gibi NSAİİ'lar bu yolla kullanılabilir.

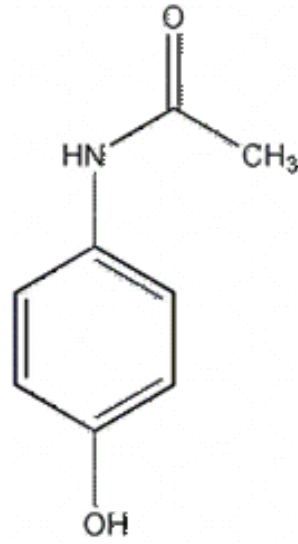
Parenteral Uygulama: En çok tercih edilen yoldur. Ancak gerektiğinde yapılan i.m. enjeksiyonlarda ilacın plazma düzeyinde oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamayabilir. Lornoksikam gibi yarılanma süresi uzun olan NSAİİ'ler bu yönden avantajlı olabilir.

2.10.15 NSAİİ'lerin Yan Etkileri: Bu ilaçlar özellikle ileri yaş ve uzun süreli kullanımda baş dönmesi, uyuşukluk, bulantı, kusma, gis kanaması, kızarıklık, trombosit disfonksiyonu, bronkospazm, sodyum ve su retansiyonu ve kemik iliği depresyonu gibi bir çok istenmeyen yan tesirlere sebep olabilirler.

Sonuç olarak periferik analjeziklerin santral etkili analjeziklerden farklı olarak bağımlılık oluşturmama, solunum depresyonu ve sedasyona yol açmama gibi artıları olmakla beraber NSAİİ'lerin tavan etkisini dikkate almak gerekmektedir. Belli bir dozdan sonra analjezik etki artmamakta, istenmeyen etkiler ise artmaktadır(5).

2.10.16 Parasetamol:

Parasetamol, erişkinlerde ameliyat sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisinde ve 33 kilonun üzerindeki adölesanlarda ağrı ve ateşin kısa süreli tedavisinde intravenöz yolla kullanımı endike olan yeni bir formülasyondur (100ml'de 1 gr). Parasetamol; etkili, güvenli ve ucuz olduğundan tüm dünyada en çok kullanılan analjezik ilaçtır. Parasetamolün etkinliği sıklıkla subterapötik dozlarda verildiği için düşük olarak tahmin edilmektedir. Parasetamol oral, rektal ve intravenöz kullanıma uygun formlarda bulunmaktadır. Genellikle tercih edilen veriliş yolu oraldır. Çünkü rektal absorpsiyon oldukça yavaş ve istenen etki bu yolla elde edilemeyebilir. Son yıllarda intravenöz yol popüler hale gelmiştir çünkü bu yolla kuvvetli bir opioidle elde edilen etkiye eşdeğer bir analjezik etki elde etmek mümkün olmuştur. İntravenöz yolun bir avantajı da özellikle intraoperatif dönemde de kullanışlı olması ve oral medikasyonu tolere edemeyen hastalarda kurtarıcı analjezik olarak kullanılabilmesidir. İntravenöz parasetamol kolayca verilebilen oral formdan biraz daha pahalıdır. Parasetamolün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamiddir. (Şekil 3).



Parasetamol

Şekil 3 Parasetamolün kimyasal yapısı

Parasetamol postoperatif ağrı için doza bağlı bir etkinliğe sahiptir. Parasetamol iyi bir tolerabiliteye sahiptir ve ameliyat sonrası bulantı kusmaya neden olmamaktadır. Çok yüksek doz aşımalarında hepatotoksik ve nefrotoksik olmasına rağmen orta derecede böbrek ve karaciğer yetersizliklerinde bile güvenle kullanılabilir(11).

Parasetamol, prostaglandin sentezini inhibe eden sinir sistemi siklooksijenazını (COX) selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Spinal serotonerjik yollara dayanan diğer santral mekanizmalar da parasetamolün etki mekanizmasına dahil olabilir(12,13). Parasetamolün etki mekanizmasının prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanılıyor olması da olasıdır. Hayvan çalışmaları, serotonerjik yollar hasar gördüğünde, tükendiğinde ya da bloke olduğunda parasetamolün antinosiseptif etkinliğinin azaldığını göstermiştir (14,15,16).

Intravenöz parasetamol kan-beyin bariyerini hızlıca geçer ve merkezi sinir sisteminde kayda değer konsantrasyonlarda kalır. Merkezi sinir sisteminde kalışının zaman eğrisi, analjezik etkinliğinin eğrisi ile paraleldir (17). Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan-beyin bariyerini geçme ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin bir sonucudur (18). Enjektabl parasetamol hem monoterapi olarak, hem de etkinliğinin artması ile birlikte istenmeyen yan etkilerin azaltılması amacıyla diğer ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Oral parasetamolle karşılaştırıldığında, intravenöz olarak uygulanan parasetamolün:

—Daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu,

—Daha etkin olduğu,

—Daha uzun bir etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (19).

2.10.17 Postoperatif Ağrıda Parasetamol Kullanımı:

İlk uygulama operasyon sırasında olmalıdır çünkü analjezik etkinliği enjeksiyondan bir saat sonra maksimum düzeye ulaşmaktadır. Her 4–6 saatte bir 15 dakikalık infüzyonlar şeklinde verilmelidir. Dozaj; 50 kilonun üzerindeki erişkinler ve adolesanlar için infüzyon başına 1gr (maksimum 4gr/ gün), 33 kilonun üzerindeki çocuklar, 50 kilonun altındaki erişkinler ve adolesanlar içinse infüzyon başına 15mg/kg (1,5ml/kg) (günde 3 gramı geçmeyecek şekilde maksimum 60mg/kg)'dır. Yaşlı ya da renal yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Dengeli Analjezi: Dengeli analjezi, farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmesi ve uygulanan daha düşük analjezik dozu ve yan etki profillerindeki farklılıklar nedeniyle, yan etkilerinin azalmasıdır (20). Klinik olarak, opioid sinerji yada aditivitesinin olasılıkla opioid doz gereksinimlerinde anlamlı bir azalma sağlama avantajı vardır. Opioid dozunun azaltılması özellikle istenen bir terapötik amaçtır. Enjektabl parasetamol ve ketoprofen kombinasyonunun cerrahiye takibeden ilk 48 saatte hem postoperatif ağrıyı, hem de kümülatif opioid tüketimini azalttığı gösterilmiştir (21). Dengeli analjezi yoluyla opioid azaltıcı yöntemin kullanılması solunum fonksiyonlarını iyileştirebilir, bulantı, kusma ve sedasyonu azaltabilir(22,23,24).

İstenmeyen yan tesirlerinin düşüklüğü, kullanım kolaylığı çoğu organ yetersizliklerinde bile doz ayarlaması gerektirmemesi nedeniyle intravenöz parasetamol dengeli analjezi yöntemi için de mükemmel bir seçenektir.

2.10.18 Postoperatif Ağrıda Kullanılan Diğer Yöntemler

Bölgesel Yöntemler

—Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)

—Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)

—Paravertebral

—Periferik sinir bloğu

—Yara infiltrasyonu

—İntraplevral

—İntraartiküler (lokal anestezipler ve/veya opioid)

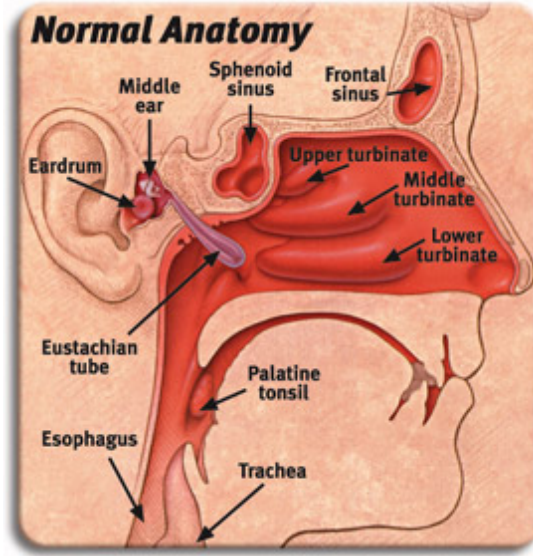
Non-Farmakolojik Yöntemler

- Transcutaneal electrical nevre stimulation(TENS)
- Kriyoterapi
- Akapunktur

Psikolojik Yöntemler

2.11 SEPTORİNOPLASTİ AMELİYATI

Nazal cerrahide septum göz ardı edilemez bir öneme sahiptir. Yapısal olarak nazal septum, arkada etmoid kemiğin perpendiküler plağı, önde septal kıkırdak ve altta vomerden oluşur. Nazal septum, kemik, kıkırdak ve membranöz olmak üzere başlıca üç ana bölümde incelenir. Burnun arteryel beslenmesi, eksternal ve internal karotid arterlerden sağlanır. Septumun ön kısmında bulunan Little bölgesi, arteryel kanlanmada dikkat edilmesi gereken noktalardan biridir. Bu bölgede, ön etmoid, sfenopalatin ve superior labial arterlerin terminal dallarının birbirleriyle ağ oluştururlar. Burun içi submukoza, iyi gelişmiş venöz pleksuslara sahiptir ve bunlar özellikle alt konka, inferior meatus ve septum posterior kısmında belirgindirler. (Şekil 4).



Şekil 4: Normal septum anatomisi.

Nazal kavitenin genel duyusu, beşinci kranial sinirin birinci ve ikinci dalları tarafından sağlanır. Otonom sinir sistemi, nazal müköz membranların vasküler yapılarını

kontrol eder. Nazal lenfatikler önde burun delikleri yumuşak dokularına ve üst dudak lenfatiklerine drene olurlar. Nazal septum burun estetik ve fonksiyonunun en önemli belirleyicilerinden biridir.

Septorinoplasti ameliyatları genel anestezi altında yapılır. Ancak özellikle perioperatif kanamayı azaltmak için adrenalinli lokal anestezi ile enjeksiyonuyla da operasyon desteklenir. Lokal infiltrasyonun amacı hem hidrolik diseksiyon yoluyla daha sonraki diseksiyonu kolaylaştırmak, hem de vazokonstriksiyon ile kanamayı azaltmaktır. İlâveten kanamayı azaltmak için genel anestezi altında kontrollü hipotansiyon da uygulanabilir. Günümüzde bu amaçla en sık tercih edilen ajan remifentanildir. Cerrahi saha yakın olduğundan ötürü korneal abrazyon olmaması için hastanın gözlerinin kapatılması önemlidir (74).

Septorinoplasti operasyonlarından sonra, hastadan hastaya değişmekle beraber çoğu zaman hafif –orta şiddette bir postoperatif ağrı oluşur. Bu ağrının giderilmesinde genel analjezi ilkeleri geçerlidir. Zayıf opioidler, NSAİİ’lar, parasetamol veya gerektiğinde morfin ve türevleri veya bu ilaçların kombinasyonları oral, kas içine veya intravenöz yolla verilebilirler.

2.12 SERBEST RADİKALLER

Vücutta serbest oksijen radikallerinin oluşumu anestezinin tipi, süresi ve uygulanan cerrahilerden etkilenmektedir. Anestezi maddelere bağlı oksidan-antioksidan etkiler dokulara göre değişmektedir.

Bilindiği gibi atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ($R\cdot$, R^-) (25-26).

2.12.1. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir (25,27).

Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir.

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler

| Radikaller | Radikal Olmayanlar |
|--|---|
| Hidroksil (HO \cdot) | Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂) |
| Alkoksil (RO \cdot) | Singlet Oksijen (O ₂ ^{↑↓}) |
| Peroksil (ROO \cdot) | Ozon (O ₃) |
| Superoksit (O ₂ \cdot) | Hipoklorid (HOCl) |
| Nitrik oksit (NO \cdot) | Lipid hidroperoksit (LOOH) |
| Azot dioksit (NO ₂ \cdot) | Peroksinitrit (ONOO \cdot) |

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (25,27).

2.12.2 Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (28,30). Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.12.3 Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

2.12.4 Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

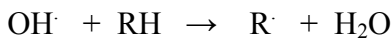
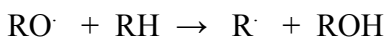
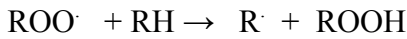
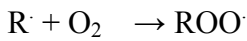
Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler.

2.12.5 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.12.5.1 Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır (31,32). Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (29,31).

Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (31,33).



Bir çok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti $RO\cdot$ Ve $OH\cdot$ verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir

reaksiyonlarını başlatacak olan R radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (33).

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını arttırmırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, stein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (33, 34).

2.12.5.2 Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır.

1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (35).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (36).

2.12.5.3 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynarlar (36).

Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüranoik asidi parçalarlar. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (37).

2.12.5.4 Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer.

Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

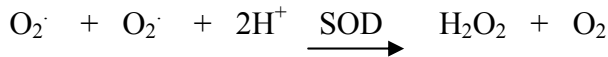
2.12.6 Antoksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşılmaktadır savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (38).

2.12.6.1 Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1)

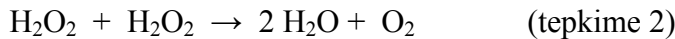
SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (39,40).

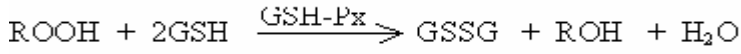
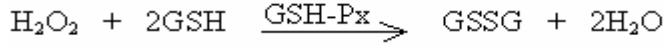
Katalaz (E.C. 1.11.1.16)

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (41). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve muköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1) veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır.



Glutatyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9)

Glutatyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak H_2O_2 'nin redüksiyonunu katalizler (41).

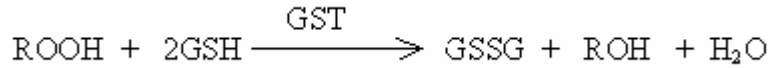


Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

Glutation-S-Transferazlar (E.C.2.5.1.18)

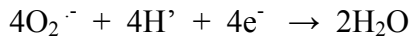
GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar. (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutatyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır.

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.



Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksid üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.12.6.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit

C vitamini, Suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur.

C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur.

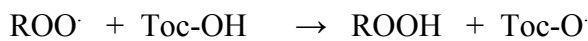
Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir.

β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (40,41).

Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar. Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay rezersibl oksidasyona uğramaz.

Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır.

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (42,43).

Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalin serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.

3. MATERYAL VE METOD

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra, American Society of Anesthesiologist (ASA) I ve ASA II risk grubuna giren, yaşları 18–50 arasında değişen, elektif septorinoplasti ameliyatı geçirecek 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Metabolik bozukluk, hepatik, renal yetmezlik ve kendi isteğiyle ayrılan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalara premedikasyon amacı ile ameliyattan 40 dakika (dak) önce 0.1 mg kg⁻¹ midazolam intramusküler (im) uygulandı. Ameliyat öncesi antekübital veya el üstü venlerine 18–20 G intravenöz kanül ile damar yolu açılarak 10 mL kg⁻¹ % 0.9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı. Hastalara standart DII derivasyonundan elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), transdermal oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), endtidal CO₂ (ETCO₂) ve özefajiyal ısı monitörizasyonu yapıldı (Datex - Engstrom AS/3 monitör, Helsinki, Finland). Veriler anestezi öncesi, anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrası daha sonra ameliyat süresince 5 dak' da bir olmak üzere kaydedildi.

Hastalara yaklaşık 3 dak boyunca 4L/dak oksijen solutulduktan sonra, anestezi indüksiyonu 1 µg kg⁻¹ remifentanil, 2 mg kg⁻¹ propofol ve 0.1 mg kg⁻¹ rokuronyum iv verilerek sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrası anestezinin idamesi, % 1-2 isofluran + 3L/dak hava + 2L/dak O₂, 0.25 µg kg⁻¹dak⁻¹ remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Nöromusküler iletimde % 30 derlenme sağlandığı zaman 0.025 mg kg⁻¹ rokuronyum iv bolus olarak uygulandı. Tüm gruplarda ETCO₂ 30–40 mmHg aralığında olacak şekilde mekanik ventilasyon (Mod; IPPV, solunum sayısı; 12–15 /dak, tidal volüm; 10mL kg⁻¹, İ/E: 1/2) uygulandı.

Operasyon bitimine 30 dak. kala hastalar rasgele iki gruba ayrılarak, I. Gruba 1gr iv parasetamol 15 dakikada infüzyon şeklinde uygulandı. II. gruba ise operasyon bitimine 20 dak kala iv. 1mg/kg'dan tramadol verildi.

Hastaların postoperatif dönemde 1., 6., ve 24. saatlerde 10 cm'lik visüel analog skala (VAS) yardımıyla ağrı düzeyleri ve analjezik ihtiyaçları kaydedildi. Hastalarda gelişebilecek yan etkiler ve hasta memnuniyetleri sorgulandı. Postoperatif dönemde ek analjezi ihtiyacı gösteren her iki gruptaki hastalara oral parasetamol 500 mg tablet, total doz günlük 3 gramı geçmeyecek şekilde verildi. Bu rutin analjezik uygulamasıyla ağrısı yeterince giderilemeyen hastalara iv. bolus olarak 0,5–1 mg/kg tramadol ek olarak verildi.

Hastalardan preoperatif ve postoperatif dönemlerde 5 ml venöz kan alınarak; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), adrenokortikotropik

hormon (ACTH), kortizol, total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidatif durum (TOS) değerleri ölçüldü.

3.1.Örneklerin hazırlanması

Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Total anti oksidan kapasite, Prof. Dr. Özcan Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

Prensip

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (44).

Total Oksidant Seviye (TOS)

Prof. Dr. Özcan Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenele orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (45).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidant Seviye (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (46).

3.2 İstatistiksel Analiz

Bilgisayarda SPSS 11,5 for Windows programı kullanılarak, grupların arası değerlendirmede tek tönü varyans analizi, grup içi değerlendirmelerde ise post hoc testlerinden Bonferroni testi kullanıldı. Demografik verilerin değerlendirilmesinde tekrarlı

varyans analizi, ALT, AST, ACTH, kortizol, TOS, TAK ve OSİ parametreleri preoperatif ve postoperatif dönem için student-t testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama \pm Standart sapma olarak kaydedildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Demografik verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 2).

Tablo II. Demografik veriler

| | Grup I (n=25) | Grup II (n= 25) | <i>p</i> |
|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|
| Ağırlık | 77 ± 13.5 | 74 ± 9 | <i>p</i> >0.005 |
| Sigara(Var/Yok) | 16/9 | 16/9 | <i>p</i> >0.005 |
| Cinsiyet(E/K) | 16/9 | 16/9 | <i>p</i> >0.005 |
| Yaş | 31.5 ± 11 | 31.8 ± 10 | <i>p</i> >0.005 |

4.2 Grupların Perioperatif Dönem Sistolik Arter Basıncı Sonuçları

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda herhangi bir anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo III. Grupların Perioperatif Dönem Sistolik Arter Basıncı Sonuçları(Ort \pm SS).

| SAB | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | <i>p</i> |
|----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|
| Bazal | 121 \pm 18 | 119 \pm 10 | $p > 0.05$ |
| 5. Dak. | 112 \pm 17 | 116 \pm 15 | $p > 0.05$ |
| 10. Dak | 108 \pm 14 | 112 \pm 15 | $p > 0.05$ |
| 15. Dak | 108 \pm 14 | 110 \pm 18 | $p > 0.05$ |
| 20. Dak | 110 \pm 17 | 108 \pm 19 | $p > 0.05$ |
| 25. Dak | 109 \pm 17 | 113 \pm 18 | $p > 0.05$ |
| 30. Dak | 112 \pm 14 | 114 \pm 15 | $p > 0.05$ |
| 35. Dak | 111 \pm 15 | 115 \pm 12 | $p > 0.05$ |
| 40. Dak | 114 \pm 15 | 114 \pm 10 | $p > 0.05$ |
| 45. Dak | 111 \pm 10 | 116 \pm 11 | $p > 0.05$ |
| 50. Dak | 110 \pm 11 | 117 \pm 6 | $p > 0.05$ |
| 55. Dak | 113 \pm 14 | 116 \pm 9 | $p > 0.05$ |
| 60. Dak | 114 \pm 11 | 116 \pm 7 | $p > 0.05$ |

SAB: Sistolik Arter Basıncı.

4.3 Grupların Perioperatif Dönem Diastolik Arter Basınç Sonuçları

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda herhangi bir anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo IV. Grupların Perioperatif Dönem Diastolik Arter Basınç Sonuçları (Ort \pm SS)

| DAB | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | <i>p</i> |
|----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|
| Bazal | 73 \pm 10 | 75 \pm 10 | $p > 0.05$ |
| 5. Dak. | 68 \pm 13 | 73 \pm 13 | $p > 0.05$ |
| 10. Dak | 69 \pm 10 | 69 \pm 11 | $p > 0.05$ |
| 15. Dak | 69 \pm 13 | 70 \pm 12 | $p > 0.05$ |
| 20. Dak | 72 \pm 13 | 69 \pm 13 | $p > 0.05$ |
| 25. Dak | 71 \pm 12 | 70 \pm 12 | $p > 0.05$ |
| 30. Dak | 71 \pm 11 | 71 \pm 12 | $p > 0.05$ |
| 35. Dak | 70 \pm 11 | 75 \pm 18 | $p > 0.05$ |
| 40. Dak | 71 \pm 13 | 73 \pm 10 | $p > 0.05$ |
| 45. Dak | 68 \pm 9 | 73 \pm 10 | $p > 0.05$ |
| 50. Dak | 68 \pm 9 | 73 \pm 9 | $p > 0.05$ |
| 55. Dak | 69 \pm 12 | 73 \pm 7 | $p > 0.05$ |
| 60. Dak | 68 \pm 10 | 71 \pm 7 | $p > 0.05$ |

DAB: Diastolik Arter Basıncı.

4.4 Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arter Basınç Sonuçları

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda herhangi bir anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo V. Grupların Perioperatif Dönem Ortalama Arter Basınç Sonuçları

| OAB | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|---------|------------------|-------------------|------------|
| Bazal | 89 ± 14 | 89 ± 10 | $p > 0.05$ |
| 5. Dak. | 81 ± 15 | 86 ± 11 | $p > 0.05$ |
| 10. Dak | 81 ± 11 | 84 ± 13 | $p > 0.05$ |
| 15. Dak | 83 ± 13 | 83 ± 14 | $p > 0.05$ |
| 20. Dak | 83 ± 14 | 83 ± 15 | $p > 0.05$ |
| 25. Dak | 85 ± 13 | 83 ± 13 | $p > 0.05$ |
| 30. Dak | 83 ± 12 | 88 ± 11 | $p > 0.05$ |
| 35. Dak | 85 ± 12 | 89 ± 9 | $p > 0.05$ |
| 40. Dak | 84 ± 13 | 88 ± 9 | $p > 0.05$ |
| 45. Dak | 82 ± 7 | 87 ± 10 | $p > 0.05$ |
| 50. Dak | 81 ± 7 | 88 ± 7 | $p > 0.05$ |
| 55. Dak | 81 ± 11 | 85 ± 7 | $p > 0.05$ |
| 60. Dak | 80 ± 9 | 86 ± 7 | $p > 0.05$ |

OAB: Ortalama Arter Basıncı.

4.5 Grupların Perioperatif Dönem Kalp Atım Hızları

Grup içi karşılaştırmalarda her iki grup için de KAH açısından anlamlı fark olduğu görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise her iki grupta da 35., 40., 50., 55. ve 60. dakikalarda anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0.001$). (Tablo 6).

Tablo VI. Grupların Perioperatif Dönem Kalp Atım Hızı Sonuçları

| KAH | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|
| Bazal | 87 ± 13 | 83 ± 11 | p > 0.05 |
| 5.Dak. | 88 ± 12 | 86 ± 16 | p > 0.05 |
| 10. Dak | 85 ± 10 | 83 ± 13 | p > 0.05 |
| 15. Dak | 84 ± 12 | 81 ± 9 | p > 0.05 |
| 20. Dak | 81 ± 12 | 79 ± 12 | p > 0.05 |
| 25. Dak | 79 ± 12 | 78 ± 10 | p > 0.05 |
| 30. Dak | 78 ± 12 | 76 ± 10 | p > 0.05 |
| 35. Dak | 77 ± 12* | 76 ± 9 | p < 0.001 |
| 40. Dak | 76 ± 11* | 75 ± 10 | p < 0.001 |
| 45. Dak | 76 ± 11 | 77 ± 10 | p > 0.05 |
| 50. Dak | 73 ± 7* | 77 ± 10 | p < 0.001 |
| 55. Dak | 73 ± 8* | 77 ± 11 | p < 0.001 |
| 60. Dak | 75 ± 8* | 77 ± 8 | p < 0.001 |

KAH: Kalp Atım Hızı.

4.6 Grupların Perioperatif Puls Oksimetre Değerleri

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo VII. Grupların Perioperatif Puls Oksimetre Değerleri (Ort \pm SS)

| SpO₂ | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Bazal | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 5. Dak. | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 10. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 15. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 20. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 25. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 30. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 35. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 40. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 45. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 50. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 55. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |
| 60. Dak | 99 \pm 0 | 99 \pm 0 | p> 0.05 |

SpO₂: Periferik Oksijen Satürasyonu.

4.7 Grupların Perioperatif Entidal CO₂ Değerleri

Entidal karbondioksit (ETCO₂) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

TabloVIII. Grupların Perioperatif Entidal CO₂ Değerleri

| ETCO ₂ | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|-------------------|------------------|-------------------|--------|
| Bazal | 28 ± 5.53 | 26 ± 5.55 | p>0.05 |
| 5.Dak. | 28 ± 4.10 | 25 ± 4.19 | p>0.05 |
| 10. Dak | 28 ± 4.80 | 27 ± 5.58 | p>0.05 |
| 15. Dak | 26 ± 4.10 | 26 ± 4.19 | p>0.05 |
| 20. Dak | 26 ± 4.80 | 27 ± 5.58 | p>0.05 |
| 25. Dak | 27 ± 5.36 | 27 ± 5.50 | p>0.05 |
| 30. Dak | 27 ± 4.01 | 27 ± 6.31 | p>0.05 |
| 35. Dak | 27 ± 4.19 | 27 ± 6.20 | p>0.05 |
| 40. Dak | 27 ± 4.25 | 27 ± 5.61 | p>0.05 |
| 45. Dak | 28 ± 3.98 | 26 ± 5.42 | p>0.05 |
| 50. Dak | 28 ± 5.27 | 27 ± 5.43 | p>0.05 |
| 55. Dak | 28 ± 4.10 | 25 ± 4.19 | p>0.05 |
| 60. Dak | 27 ± 5.61 | 27 ± 3.65 | p>0.05 |

ETCO₂: Entidal Karbondioksit.

4.8 Postoperatif Sistolik Arter Basınçları

Grup içi karşılaştırmalarda I. Grupta anlamlı bir fark görülürken (başlangıç değerine göre 30. dakikada anlamlı bir fark bulunurken)($p < 0.05$), II. grupta görülmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise I. grupta ve II. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo IX.Postoperatif Sistolik Arter Basınçları

| PSAB | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|---------|------------------|-------------------|--------|
| Bazal | 124±11 | 121±10 | p>0.05 |
| 10. Dak | 121±11 | 119±7 | p>0.05 |
| 20. Dak | 119±8 | 117±6 | p>0.05 |
| 30. Dak | 118±7* | 118±6 | p>0.05 |
| 40. Dak | 118±8 | 117±7 | p>0.05 |
| 50. Dak | 119±6 | 119±6 | p>0.05 |
| 60. Dak | 118 ±6 | 119±6 | p>0.05 |

PSAB: Postoperatif Sistolik Arter Basıncı.

4.9 Postoperatif Diastolik Arter Basınçları

Grup içi karşılaştırmalarda I. ve II. Grupta anlamlı fark olduğu gözlemlendi. (I. Grupta başlangıç değerine göre 20., 50., 60. dakikalarda anlamlı bir düşme bulunurken, II. grupta ise 10., 20., 60. dakikalarda anlamlı düşme olduğu gözlemlendi.)($p < 0.001$), II. grupta görülmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise I. Grupta II. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo X. Postoperatif Diastolik Arter Basınçları

| PDAB | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|----------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Bazal | 73±10 | 74±9 | p> 0.05 |
| 10. Dak | 68±8 | 68±7* | p> 0.05 |
| 20. Dak | 67±8* | 68±7* | p> 0.05 |
| 30. Dak | 67±7 | 70±7 | p> 0.05 |
| 40. Dak | 68±8 | 69±7 | p> 0.05 |
| 50. Dak | 67±8* | 68±7 | p> 0.05 |
| 60. Dak | 66±8* | 68±6* | p> 0.05 |

PDAB: Postoperatif Diastolik Arter Basıncı.

4.10 Postoperatif Ortalama Arter Basınçları:

Grup içi karşılaştırmalarda I. ve II. Grupta anlamlı bir fark görülürken (I. Grupta başlangıç değerine göre 20., 50., 60. dakikalarda anlamlı bir düşme bulunurken, II. grupta ise 10., 20., 60. dakikalarda anlamlı düşme olduğu gözlemlendi.)($p<0.001$), II. grupta görülmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise I. grupta II. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p <0.05$) (Tablo 11).

Tablo XI. Postoperatif Ortalama Arter Basınçları

| POAB | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|----------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Bazal | 88±11 | 90±10 | P>0.05 |
| 10. Dak | 84±9 | 85±8 | P>0.05 |
| 20. Dak | 84±7 | 85±6 | P>0.05 |
| 30. Dak | 83±7 | 83±10 | P>0.05 |
| 40. Dak | 82±8 | 84±6 | P>0.05 |
| 50. Dak | 82±7 | 84±7 | P>0.05 |
| 60. Dak | 82±7 | 83±6 | P>0.05 |

POAB: Postoperatif Ortalama Arter Basıncı.

4.11 Postoperatif Kalp Atım Hızları

Grupların postoperatif dönem kalp atım hızı karşılaştırmalarında grup içi ve gruplararası değerlerde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo XII. Postoperatif Kalp Atım Hızları.

| PKAH | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|----------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Bazal | 81±8 | 88±7 | P>0.05 |
| 10. Dak | 81±8 | 79±6 | P>0.05 |
| 20. Dak | 81±7 | 80±6 | P>0.05 |
| 30. Dak | 80±6 | 81±6 | P>0.05 |
| 40. Dak | 80±5 | 82±4 | P>0.05 |
| 50. Dak | 81±5 | 80±3 | P>0.05 |
| 60. Dak | 81±3 | 80±4 | P>0.05 |

PKAH: Postoperatif Kalp Atım Hızları.

4.12 Postoperatif Puls Oksimetre Değerleri

Grupların postoperatif dönem SpO₂ karşılaştırmalarında grup içi ve gruplar arası değerlerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Tablo XIII. Postoperatif Puls Oksimetre Değerleri

| PSpO ₂ | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|-------------------|------------------|-------------------|---------|
| Bazal | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |
| 10. Dak | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |
| 20. Dak | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |
| 30. Dak | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |
| 40. Dak | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |
| 50. Dak | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |
| 60. Dak | 99±0 | 99±0 | p> 0.05 |

PSpO₂: Postoperatif Periferik Oksijen Satürasyonu.

4.13 Postoperatif VAS Skorları

Gruplarda postoperatif 1., 6., ve 24. saatlerdeki VAS değerleri karşılaştırıldığında grup içi karşılaştırmalarda her iki grup içinde anlamlı düzeyde değişiklik olduğu gözlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise her iki grupta da benzer şekilde 6 ve 24. saatlerde anlamlı bir yükselme olduğu gözlendi ($p < 0.05$). 1. saatta, I. grubun VAS değerleri II. Gruba göre isttistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$).

6. saattaki VAS değerleri de I. Grupta yüksek, ancak istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). 24. saattaki VAS değerleri ise I. grupta II. gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). (Tablo 14).

Tablo XIV. Postoperatif VAS Skorları

| | Grup I | Grup II | P |
|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| VAS 1. sa | 0.4±0.8 | 0±0 | p> 0.05 |
| VAS 6. sa | 1.9±1.0* | 1.6±0.6* | p< 0.05 |
| VAS .24 | 3.0±0.7 * | 2.5±0.7* | P< 0.05 |

VAS: Görsel Analog Skala

4.14 Postoperatif Analjezik İhtiyacı Değerleri

Postoperatif 1., 6. ve 24. saatlerdeki ek analjezik ihtiyaçları açısından karşılaştırıldığında grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta anlamlı fark görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise 6 ve 24. saatlerde her iki grupta da anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında 1.ve 6. saatlerde ek analjezik ihtiyacı bakımından aralarında istatistikî olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p > 0.05$) 24. saatte I. grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). (Tablo 15).

Tablo XV. Postoperatif Analjezik İhtiyacı Değerleri

| | Grup I | Grup II | P |
|-------------------|---------------|----------------|----------|
| ANA 1. sa | 0±0 | 0±0 | P> 0.05 |
| ANA 6. sa | 17±21* | 14±12* | P<0.05 |
| ANA 24. sa | 44±20* | 30±12* | P<0.05 |

ANA: Ek analjezik ihtiyacı.

4.15. Biyokimyasal Değerler

Grup I ve grup II'de ALT, AST, ACTH, kortizol, TOS, TAK ve OSİ parametreleri preoperatif ve postoperatif dönem için student-t testi ile karşılaştırıldı.

Grup I'de kortizol değerleri postoperatif dönemde anlamlı olarak düşerken diğer parametrelerde preoperatif- postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. (Tablo 16).

Tablo XVI. Grup I Biyokimyasal Değerler

| Grup I (n=25) | Preoperatif | Postoperatif | P |
|--------------------------|--------------------|---------------------|----------|
| ALT | 25±11 | 26±8 | 0.66 |
| AST | 24±10 | 23±9 | 0.37 |
| ACTH | 6.5±3.9 | 6.1±2.6 | 0.59 |
| Kortizol | 12.4±6.2 | 7.8±6.0 | 0.001 |
| TOS | 11.1±1.3 | 10.7±1.5 | 0.30 |
| TAK | 1.1±0.1 | 1.1±0.17 | 0.19 |
| OSİ | 10.4±1.2 | 9.9±0.2 | 0.37 |

Grup II'de AST ve kortizol değerlerinde postoperatif dönemde anlamlı olarak düşme gözlenirken ($p<0.05$) diğer parametrelerde preoperatif- postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). (Tablo 17).

Tablo XVII. Grup II Biyokimyasal Değerler

| Grup II (n=25) | Preoperatif | Postoperatif | P |
|---------------------------|--------------------|---------------------|----------|
| ALT | 20±10 | 21±7 | 0.139 |
| AST | 27±14 | 22±11 | 0.001 |
| ACTH | 6.1±2.1 | 6.7±3.3 | 0.328 |
| Kortizol | 8.3±4.3 | 6.1±4.1 | 0.005 |
| TOS | 10.7±1.4 | 10.6±1.5 | 0.523 |
| TAK | 1.1±0.1 | 1.1±0.1 | 0.514 |
| OSİ | 10.1±1.9 | 9.8±1.6 | 0.287 |

Postoperatif dönemde bulantı, kusma ve diğer yan etkiler açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda, II. Grupta 1. saatta I. gruba göre bulantı-kusma insidansı yüksekti ancak bu, istatistikî olarak anlamlı değildi. Diğer saatlerdeki yan etkiler yönünden iki grup arasında fark görülmedi.

5. TARTIŞMA

Postoperatif analjezi için bir çok yeni ilaç ve teknikler geliştirilmesine karşın çoğu cerrahi hasta, orta veya şiddetli postoperatif ağrıdan şikayet etmektedir. İyi tedavi edilmeyen postoperatif ağrı, geçici, rahatsız edici bir tecrübe olmayıp, kronik ağrı da dahil çeşitli uzun dönem negatif sonuçlara neden olmaktadır. Yeterli postoperatif analjezi, hastanın erken mobilizasyonu aracılığıyla hasta memnuniyetini ve konforunu artıran en önemli faktörlerden biridir. Bu yüzden cerrahi hastalar; etkin, güvenlik marjı geniş, yan etki insidansı minimal ve hastane dışında da kolayca uygulanabilecek perioperatif analjezik rejiminden yüksek oranda yarar görürler (47).

İdeal postoperatif analjeziklerden beklenen; hızlı ve etkin ağrı gidermesi, düşük yan etki insidansı, major organ sistemlerine minimum etki ve diğer farmakolojik ajanlarla önemli bir etkileşime girmemesidir (47).

Opioidler orta ve şiddetli ağrıda tercih edilen analjezik olmalarına rağmen bu grup ilaçlar doza bağımlı olarak çeşitli istenmeyen yan etki ve olumsuz postoperatif sonuçlara neden olabilmektedirler (47, 48). Opioid dışı analjezikler orta ve şiddetli ağrıda yaygın olarak tek başlarına veya opioid bazlı analjeziye yardımcı olarak kullanılmaktadırlar (47). Parasetamol ve (NSAID)'ların perioperatif olarak uygulanması dengeli analjezi sağlamış ve bu sayede cerrahi sonrası ağrı şiddetini azaltırken opioid doz gereksinimi ve buna bağlı yan etki insidansını da minuma indirmiştir(49,50).

Parasetamol; iyi tanımlanmış, güvenli bir analjezik bir profile sahiptir. Bilinen çok az kontrendikasyonu vardır ve kayda değer bir ilaç etkileşimi de bulunmamaktadır. Çok yüksek dozlarda göreceli olarak hepatik toksisitesi mevcuttur (51, 52). Hynes D, ve ark ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları bir çalışmada intravenöz parasetamolün . analjezik etkinliğinin diğer NSAİİ'lerle benzer bulmuşlardır. Yine Zhou ve ark. yaptıkları klinik çalışmada jinekolojik operasyonlardan sonra orta ve şiddetli ağrısı olan hastalarda intravenöz parasetamol'ün analjezik etkinliğinin NSAİİ'lere eş değer olduğunu göstermişlerdir (53,54).

İntravenöz parasetamol kullanımı lokal tolerabiliteyi önemli ölçüde artırır. Parasetamol'ün intravenöz kullanımında gastrik emilim güçlükleri ve hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğramadığı için, yüksek plazma konsantrasyonuna erişerek diğer kullanım yollarına göre daha yüksek analjezik etkinliğe ulaşmaktadır (55). Bu çalışmada operasyonun bitimine 30 dak. kala I. grup hastalara 1 gr parasetamol intravenöz infüzyon

olarak 15 dak.'da gidecek şekilde uygulandı. Grupların demografik veriler yönünden karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların postoperatif 1., 6. ve 24. saatlerdeki ağrı şiddetleri VAS skorları kullanılarak analjezik ihtiyaçları araştırıldı. Alınan kan örneklerinden preoperatif ve postoperatif dönemde AST, ALT, Kortizol, ACTH, TOS, TAK ve OSİ değerlerine bakıldı. Perioperatif dönemde 5 dak. aralıklarla SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, ETCO₂ ve postoperatif dönemde ise 10 dak. aralıklarla SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂ değerleri birer saat süreyle izlendi. Aynı değerlendirmeler perioperatif olarak 1mg/kg tramadol kullanılan II. grup hastalar için de yapıldı. İki grubun perioperatif ve postoperatif hemodinamik parametreleri, ağrı düzeyleri ve analjezik ihtiyaçları karşılaştırıldı. Cerrahi stres cevaplarını değerlendirmek için preoperatif ve postoperatif dönemdeki biyokimyasal parametrelerden yararlandı. Kullanılan analjeziklerden parasetamolün karaciğer fonksiyonlarına etkilerini değerlendirmek için de preoperatif ve postoperatif dönemde hastaların karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı.

Ağrının şiddetini ve yoğunluğunu tanımlamada; kullanım kolaylığı, geçerliliği ve güvenilir olması nedeniyle VAS skorlaması, güvenle kullanılan bir yöntem olmuştur (56). VAS skorunun 4'ün altında olması kabul edilebilir bir analjezik düzeyidir. Bu çalışmada, hastaların postoperatif ağrı düzeylerini ve analjezik ihtiyaçlarını belirlemede VAS skoru kullanıldı. VAS skoru değerleri 3 ve daha düşük olan hastaların ek analjezik ihtiyacı olmadı. VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında 1.saatta, I.grubun (parasetamol) VAS değerleri II. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Benzer şekilde 6. saattaki VAS değerleri I. grupta yüksek, ancak istatistiki olarak anlamlı değildi. Buna neden olarak, parasetamol'ün postoperatif 1. saatte henüz yeterli düzeyde plazma konsantrasyonlarına ulaşmadığı düşüncesindeyiz. Parasetamol postoperatif 6. saatte tramadole eşdeğer analjezi düzeyi sağlamıştır. 24.saatteki VAS değerlerinin ise I.grupta, II. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bu, postoperatif dönemde oral olarak alınan parasetamol'ün etkin biyoyararlanımının intravenöz veriliş yoluna göre düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Postoperatif dönem 6.ve 24. saatlerde her iki grupta ek analjezik ihtiyacı gözlemlendi. Bunun nedeni intraoperatif dönemde i.v.yolla verilen parasetamol veya tramadolün etkinliğinin ortadan kaybolması ve postoperatif dönemde oral verilen parasetamolün de aynı potanste analjezi sağlayamamasına bağlandı. Bu hastaların analjezik rejimine, oral parasetamole ilave olarak ihtiyaçları nispetinde i.v. tramadol eklendi. İki grup birbiriyle

karşılaştırıldığında 1.ve 6. saatlerde ek analjezik ihtiyaç bakımından aralarında anlamlı bir fark görülmezken, 24. saatte I. grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Parasetamolün oral kullanımından dolayı etkili plazma konsantrasyonuna ulaşmamıştır. Bu grup hastalara da ilave tramadol tedavisi uygulandı.

Ağrı, operasyon ile oluşan stres cevabın oluşumunda etkendir (57). Stres cevap, oluşan doku hasarının derecesiyle, cerrahinin tipi ve süresiyle ilişkilidir (58,59). Perioperatif dönemde meydana gelen stres cevap; hastanın operasyona iyi hazırlanması, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, modern anestezi teknikleri ve etkili analjezi sağlanarak engellenebilir (60,61). Travmaya klasik hormonal cevap, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks aktivasyonunun immün sistemle etkileşime girerek sempatik sinir sisteminin uyarılmasıdır (62). Bu çalışmada travmaya stres cevap açısından I. ve II. grupta postoperatif dönemde kortizol değerleri preoperatif değere göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Diğer biyokimyasal parametrelerde preoperatif - postoperatif dönemler arasında anlamlı değişiklik kaydedilmedi. Parasetamol ve tramadol perioperatif dönemde etkin analjezi sağlayarak cerrahiye stres cevabı benzer şekilde azaltmıştır.

Perioperatif dönemdeki sistolik arter basınç değişimleri yönünden grupların kendi içerisinde anlamlı değişiklikler görülürken, gruplararası karşılaştırmalarda herhangi bir farklılık görülmedi. Grup içi değişiklikleri her hastanın kullanılan ilaca cevabının farklı olabileceğine ve anestezi derinliğinin değişkenliğine bağlandı. Ayrıca normal zamanda olduğu gibi anestezi altında beyin kan akımı primer olarak ortalama arter basıncına bağımlı olduğu için gruba özgü sistolik arter basınçlarındaki değişim, hemodinamik instabilite olarak değerlendirilmeyip herhangi bir müdahale gereği duyulmamıştır.

Perioperatif dönemde diastolik ve ortalama arter basınç değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Perioperatif dönem kalp atım hızlarının grup içi ve gruplar arası değerlendirmesinde her iki grup için de anlamlı fark görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda, 35., 40., 50., 55. ve 60. dakikalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Septorinoplasti operasyonları ortalama olarak 1 saat sürmektedir. Bu göz önüne alındığında, yukarıda bahsedilen zaman dilimleri anestezinin yüzeyelleştirildiği derlenme dönemine denk gelmektedir. Bu nedenle herhangi bir müdahale gereği duyulmamıştır.

Grupların perioperatif dönem pulse oksimetre ve entidal karbondioksit değerleri açısından kendi içlerinde ve birbirleriyle yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Michele Binhas ve ark. redüksiyon mamoplastisi geçirecek 36 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada; remifentanil bazlı anestezi uygulayarak intraoperatif olarak verilen parasetamolün postoperatif morfin tüketimine etkisini araştırmışlar ve intraoperatif verilen parasetamolün erken postoperatif dönemdeki morfin tüketimini plaseboya göre önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (63).

P. Holmer Pettersson ve ark. major kalp cerrahisi geçiren ve oral alamayan 48 hastanın dahil edildiği prospektif randomize bir çalışmada, optimal ağrı kontrolü için parasetamolu 6 saatlik aralarla 4 doz olarak iv. ve rektal olarak uygulayarak plazma konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak iv. yoldan verilen parasetamolün 40 dak. içerisinde beklenen plazma konsantrasyonuna ulaştığını ve rektal yolla uygulananın ise istenen plazma düzeyine çok daha geç ulaştığını belirtmişlerdir (64).

Parasetamol çok iyi tolere edilir ve postoperatif bulantı-kusmaya neden olmaz. Yüksek dozlarda böbrek ve özellikle karaciğer üzerine toksik etkilere sahip olmasına rağmen orta derecedeki böbrek ve karaciğer yetersizliklerinde de güvenle kullanılabilir (71).

Bu çalışmada, parasetamol remifentanil bazlı genel anestezide, intraoperatif iv. yolla uygulandı. Olası karaciğer toksisitesini değerlendirebilmek için tüm hastaların preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ALT ve AST sonuçlarını karşılaştırıldı. Sonuç olarak enzimlerin düzeylerinde postoperatif dönemde herhangi anlamlı bir artış görülmedi.

Grupların postoperatif sistolik arter basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Postoperatif diastolik arter basınçları yönünden gruplar incelendiğinde I. grupta başlangıç değerine göre 20., 50., 60. dakikalarda anlamlı bir düşme bulunurken, II. grupta ise 10., 20., 60. dakikalarda anlamlı düşme olduğu gözlendi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise her iki grupta anlamlı bir fark gözlenmedi. Postoperatif ortalama arter basınçları açısından gruplar incelendiğinde I. grupta başlangıç değerine göre 20., 50., 60. dakikalarda anlamlı bir düşme bulunurken, II. grupta ise 10., 20., 60. dakikalarda anlamlı düşme olduğu gözlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise I. ve II. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Her iki grupta grup içi kan basıncı değerlerinin düşük seyretmesi hastalara postoperatif erken dönemde etkin ağrı kontrolü sağlanmasına bağlandı.

Grupların postoperatif dönemdeki kalp atım hızları yönünden karşılaştırılmalarında kendi içleri ve birbirleriyle yapılan değerlendirmelerde herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Bu sonuçlar, özellikle erken postoperatif dönemde intraoperatif olarak iv. parasetamol uygulamasının tramadol ile eşit ölçüde hemodinamik stabilite sağladığını vurgulamaktadır.

Postoperatif dönemde hasta memnuniyetini etkileyen en önemli faktörler bulantı, kusma ve uygun olmayan postoperatif ağrı tedavisidir. Yüksek oranda bulantı ve kusmanın yaygın sebeplerinden başlıcası opioid türevleri ve tramadol gibi opioid benzeri ilaçların kullanılmasıdır (66,70). Opioid analjezikler geleneksel olarak orta-şiddetli postoperatif ağrısı olan hastaların tedavisinde primer ilaç olmuşlardır. Ancak bu ilaçlar her zaman uygun hasta konforu sağlamaz ve kullanımları doza bağlı; bulantı-kusma, solunum depresyonu, konstipasyon, oddi sfinkter spazmı ve kaşıntı gibi istenmeyen etkilerle ilişkilidir (68). Opioidlerden kaçınmanın postoperatif bulantı-kusmayı azalttığına dair kuvvetli deliller vardır. Tramadol önemli bir solunum depresyonu yapmadan petidine eşdeğer potence ağrı gidermektedir ancak onun en önemli dezavantajı postoperatif bulantı-kusma yapma insidansının yüksek olmasıdır (71). Aslında postoperatif bulantı –kusmanın en önemli sebeplerinden biri de iyi tedavi edilmeyen ağrıdır. Bununla birlikte ağrıyı gidermesine rağmen postoperatif kullanılan tramadol, % 30–35 gibi azımsanmayacak oranda paradoks bulantı-kusma sebebi olmaktadır (72).

Çalışmamızda yan etkiler açısından, VAS skorları daha düşük olmasına rağmen intraoperatif tramadol kullandığımız II. grupta postoperatif dönem 1. saatte bulantı –kusma daha fazla görüldü ve bu uygun dozda metoklopramid ile tedavi edildi. Bulantı-kusma yönünden 6. ve 24. saatlerde ise grupların kendi aralarında ve birbirleriyle olan karşılaştırmalarında benzer sonuçlar görüldü. Bunu da 6. saatten itibaren tramadolün dolaşımdan eliminasyonuna bağlandı. Gruplar arasında diğer yan etkiler açısından farklılık kaydedilmedi.

Sandra Kampe ve ark. 24 saatlik bir doz diliminde göğüs kanseri operasyonu geçirecek ASA I - III 40 hastanın alındığı randomize çift kör bir çalışmada iv.1gr parasetamol ile iv. 1 gr dipironun klinik etkinliğini karşılaştırmışlar ve intravenöz 1 gr parasetamolün aynı dozdaki dipiron ile eşit oranda postoperatif analjezi sağladığını kaydetmişlerdir (65).

Diz ya da kalça replasman cerrahisi geçiren 164 hasta ile bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada i.v. parasetamol 1 gramın iv ketorolak 15 mg ya da 30 mg ile (standart dozlar) benzer analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bir enjektabl parasetamol formunun, orta – şiddetli postoperatif ağrının tedavisinde opioidleri

tamamlayıcı bir ilaç olarak, ketorolak'a faydalı bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır (67).

Doksan dokuz hastanın katıldığı bir randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü çalışmada tek ya da tekrarlayan iv. parasetamol infüzyonlarının, tek ya da tekrarlayan i.m. morfin 10 mg enjeksiyonları ile benzer şekilde analjezik etkinlik sağladığı bulunmuştur. Bu çalışmada, ayrıca tekrarlayan iv. parasetamol uygulamalarının, tekrarlayan morfin uygulamalarından daha güvenilir olduğu ve daha iyi tolere edildiği bulunmuştur (69).

Bu çalışmada intravenöz yolla verilen parasetamolün oral yolla verilene göre daha etkin bir analjezi sağladığı görüldü. Aynı zamanda postoperatif dönemde optimum düzeyde hasta memnuniyeti sağlandı. Bulunan sonuçlar daha önceki çalışma sonuçlarına paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen önemli bir parametre de cerrahiye bağlı oluşan stres cevap durumunun biyokimyasal verilerle desteklenmesiydi. Bu amaçla baktığımız TAK, TOS ve OSİ değerlerinde postoperatif dönemde preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. Bunun sebebi potent bir volatil anestezi olan isofluran anestezisi altında, göreceli olarak kısa (ortalama 1 saat) operasyon süresi ve bu süre zarfında kullanılan analjeziklerin operasyona bağlı oksidatif stresi etkin olarak önlemiş olmasıyla açıklanabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, perioperatif dönemde intravenöz olarak verilen parasetamol'ün hafif-orta şiddeli ağrıların özellikle erken postoperatif dönemdeki tedavisi için opioidlerle eşit derecede analjezi sağladığı görüldü. Parasetamol postoperatif morbiditeyi etkileyen, bulantı-kusma gibi opioidlere bağlı istenmeyen etkilere daha az sebep olduğundan bu tür cerrahi girişimlerde güvenle kullanılabilir. Cerrahiye karşı oluşan stres ve endokrin cevabı da tramadol gibi zayıf opioid benzeri ilaçlarla eşit ölçüde azaltmaktadır. Sonuç olarak iv. parasetamolün günümüzde önem kazanan gününbirlik cerrahi uygulamalarda güvenle kullanılacak etkin, yan etki insidansı oldukça düşük bir analjezik olduğu kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR.

- 1- Erdine S. Ağrı . Genişletilmiş 2. baskı. Nobel Matbaacılık, 2002 İstanbul.
- 2- Hume DM, Egdahl RH: The importance of the brain in the endocrine response to injury, *Ann Surg*, 150:697–706,1989.
- 3- Crile GW, Lower WE Anoci-association, Philadelphia, Saunders, pp 223–225 1914.
- 4- Ağrı, İstanbul Üniv. İst.Tıp Fakültesi, FTR Anabilimdalı, 17:2, 2005.
- 5- Yücel A. Posoperatif Analjezi. Birinci basım. Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul 2004.
- 6- Keiichi O. Intravenous Lidocaine to Treat Postoperative Pain Management. *Anesthesiology* 2007; 106: 5-6 .
- 7- Keskinbora Kader, Aydın Işık, Atipik Opioid analjezik: Tramadol. Derleme, Ağrı, 18:1, 2006. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D, Ağrı Bilim Dalı.
- 8- Wane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, 1971; 231: 232–235.
- 9- Mc Cormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory effects: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs*, 1991; 41: 533–547.
- 10- Graf P, Glatt m, Brune K: Acidic nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue. *Experientia* 1975; 31: 951-954.
- 11- Postoperative analgesia and discharge criteria for day surgery. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 8:3. Knottenbelt G, Westhuizen J, Griffith N.
- 12- Bonnefont J et al. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs* 2003; 63 Special Issue 2: 1-4
- 13- Pini LA et al. Naloxane-reversible antinociception by Paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1997; 280(2): 934- 40.
- 14- Tiolsen A et al. Antinociceptive effect of Paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 1991; 193: 193-201.
- 15- Pelissier T et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction hydroxytryptamine₃ receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1996; 278(1): 8-14.

- 16- Pini LA et al. The antinociceptive action of Paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; :31-40.308
- 17- Bannwarth B et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of paracetamol in polymedicated very old patients with rheumatic pain. *J Rheumatol* 2001; 34:79-81.
- 18- Piletta P et al. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49(4): 350-4.
- 19- Jarde O et al. Parenteral versus oral route increases Paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997; 14(6): 474-81.
- 20- Kehlet H et al. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anaesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- 21- Fletcher D et al. Postoperative analgesia with I.V. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997b; 44(5): 479-85.
- 22- Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44(Suppl.5): 14-30.
- 23- Dahl JB et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66; 703-12.
- 24- Etches RC et al. Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anaesth Analg* 1995;81; 1175-80.
- 25- Meister A: Glutathione ascorbate and cellcycle regulation FEBBS letters.1-4, 1994.
- 26- Cros CE, Halliwell B, Borish ET: Oxygen radicals and human disease. *J. Annals. Int. Med.* 107:526-45,1997.
- 27- Southorn P, Powis G: Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 63:381-388,1988.
- 28- Dizdaroğlu M: Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine.* 61:225–242,1993
- 29- Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW: Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J. Hypertension.* 28:488-493, 1996.
- 30- Halliwell B: Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J. Med Lab Sci.* 41:157-162,1984.
- 31- Ball S, Weindruch R, Walford L: Antioxidants and immun response. *J. Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases.* 57:427-456,1986.

- 32- Niki E: Antioxidants in relation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 44:227-253,1987.
- 33- Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 119:109-111, 1989.
- 34- Braugher M, Chose L, Pregenter F: Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. J. Biochemica and Biohysica Acta. 921:457-464, 1987.
- 35- Ripine JE, Bast A: Oxidative stresses in chronic obstructive pulmonary disease. J. Respir Crit Care Med. 156:341-347,1997.
- 36- Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A: Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. J. Biochem. 286:607-611,1992.
- 37- Mccord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. J. Clin Biochem. 26:351-357,1993.
- 38- Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N: Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. Türk ORL Arşivi 36:33-6,1998.
- 39- Ceballos L, Triver JM, Nicole A: Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. J. Clin. Chem. 36:66-70,1992.
- 40- Smith EL, Hill RL, Lehmal R: Principle of biochemistry. 7th cd- McBraw Hill, inc. USA. 382-383,1983.
- 41- Murray RK, Granner DAK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo. 1991.
- 42- Burton G, Traber M: Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 119:109-111, 1989.
- 43- Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. J. Diabetes 46:405-12,1991.
- 44- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J. Clinical Biochemistry 2004;37:112– 9.
- 45- Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J. Clinical Biochemistry 47:119-29, 2005.
- 46- Harma M. Harma M. Kocyigit A. Erel O: Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. J. Mutation Research. 583:49-54,2005.

- 47-Raymond S. Sinatra, MD. et al. Efficacy and Safety of Single and Repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management after Major Orthopedic Surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 822-31.
- 48-Kehlet H, Dahl JB: The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048–56.
- 49- Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H: Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518–20.
- 50-Buvanendran A, Kroj J, Truman K, Lubenow T, Elmftly D, Moric M, Rosenberg A: Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement. *JAMA* 2003; 290: 2411–8.
- 51-Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM: Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997; 337: 1112–7.
- 52-Day RO, Graham GG, Whelton A: The position of paracetamol in the World of Analgesics. *Am J Ther* 2000; 7: 51–54.
- 53-Hynes D, Mc Carrol M, Gerin M, Van Holder K: Propacetamol versus diclofenac and placebo for postoperative pain control after total hip arthroplasty. Seattle: International Association for Study of Pain Pres. 8th World Congress on Pain, August 17-22 1996 pp 266-7.
- 54-Zhou TJ, Tang J, White PF: Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee rplacement. *Anesth Analg* 2001;92: 1569-75.
- 55-Jarde O, Boccard E: Parenteral versus oral route increases Paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 474–81.
- 56-Kertsin WE, Gunnar N, Fannie GJ, Björn S: Pain, psychological distress and health-related quality of life baseline and 3 months after radical prostatectomy. *BMC Nursing* 2006; 5: 8.
- 57-RWD. Mitchelland, G. Smith: The control of acute postoperative pain. *Br. J. Anaesth.*147–158, 1989.
- 58-Kehlet H:Surgical stres the role of pain and analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 66: 1–2, 1989.

- 59- RWD. Mitchelland, G. Smith: The control of acute postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 63: 147-158, 1989.
- 60- F. Michael Ferrante: Opioids. Postoperative pain management. 145-210, 1993.
- 61- H. Atalay, B. Tanrıverdi: Postoperatif analjezide epidural morfin, fentanil ve intramusküler dipironun değerlendirilmesi. *Ağrı* 7:2 22-31 1995.
- 62- Paul J. Borgdorf, Traian I. Ionescu, Peter L. Houweling, Johannes T.A. Knape: Large-Dose Intrathecal Response During Major Abdominal Surgery: A Comparison with Intravenous Sufentanil in a Prospective Randomized Trial. *Anesth Analg* 2004,99:1114-20.
- 63- Michele B, François D, Saida RD, Powen S, Marc D, Veronique F, Xavier C, Philippe D: Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: a randomized control trial. *BMC Anesthesiology* 2004, 4:6.
- 64- P. Holmer Pettersson, J. Jakobsson, A. Öwall: Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of Paracetamol after heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 673-677.
- 65- Sandra K, Mathias W, Susanne L, Oguzhan D, Sascha H, Mattias P, Barbara P, Peter K: Clinical equivalence of IV Paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22,10: 1949-1954.
- 66- Kate L, Daryl L. Williams: Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18:461-465.
- 67- Zhou TJ et al. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement *Anesth Analg* 2001; 92:1569-75.
- 68- Weiss OF et al: Attitudes of patients, housestaff and nurses toward postoperative analgesic care. *Anesth Analg* 1983,62: 70-4.
- 69- Van Aken H et al: Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 159-65.
- 70- Panaratana R. Yimyaem et al: Postoperative pain management by acute pain service in a University Hospital, Thailand. *Acute Pain* (2006) 8 161-167.
- 71- Knottenbelt G, Joreline W, Griffith N: Postoperative analgesia and discharge criteria for day surgery. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2007 8:3.

- 72- H.Ünlüenç, M.Gündüz, M. Özalevli, H.Akman: A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol olus magnesium and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46 1025-1030.
- 73- A.Ural: Surgical Anatomy of Nasal Septum. Current Management in *Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery*, 2006; 2 (3): 9-12.